INFORME DIÁRIO DE EVIDÊNCIAS | COVID-19

BUSCA REALIZADA ENTRE 17 E 19 DE ABRIL DE 2020

APRESENTAÇÃO:

Essa é uma produção do Departamento de Ciência e Tecnologia (Decit) da Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde (SCTIE) do Ministério da Saúde (Decit/SCTIE/MS), que tem como missão promover a ciência e tecnologia e o uso de evidências científicas para a tomada de decisão do SUS, tendo como principal atribuição o incentivo ao desenvolvimento de pesquisas em saúde no Brasil, de modo a direcionar os investimentos realizados em pesquisa pelo Governo Federal às necessidades de saúde pública.

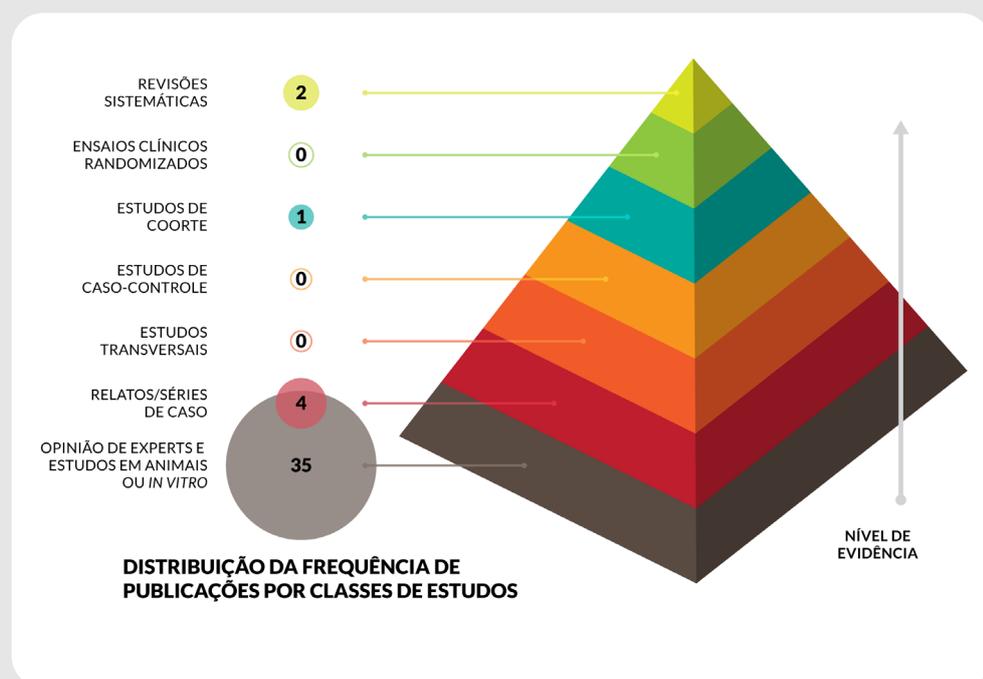
OBJETIVO:

Informar sobre as principais evidências científicas descritas na literatura internacional sobre tratamento farmacológico para a COVID-19. Além de resumir cada estudo identificado, o informe apresenta também uma avaliação da qualidade metodológica e a quantidade de artigos publicados, de acordo com a sua classificação metodológica (revisões sistemáticas, ensaios clínicos randomizados, entre outros).

ACHADOS:

FORAM ENCONTRADOS 43 ARTIGOS E 20 PROTOCOLOS

A distribuição da frequência de publicações por classes de estudos é apresentada segundo a pirâmide de evidências:

DISTRIBUIÇÃO DA FREQUÊNCIA DE PUBLICAÇÕES POR CLASSES DE ESTUDOS

SUMÁRIO

Hidroxicloroquina e hidroxicloroquina/azitromicina 4
Revisão Sistemática e Metanálise

Cloroquina ou hidroxicloroquina, azitromicina e lidocaína (adjuvante) 4
Relato de caso

Cloroquina e hidroxicloroquina 5
Artigo de opinião

Hidroxicloroquina 6
Carta ao editor

Hidroxicloroquina 6
Revisão narrativa

Metilprednisolona 7
Relato de caso

Corticosteroides 7
Carta ao editor

Lopinavir/ritonavir 8
Revisão sistemática

Arbidol (umifenovir), lopinavir/ritonavir, interferon α2β, darunavir 8
Coorte Retrospectiva

Plasma convalescente 9
Relato de casos

Imunoglobulina e plasmaferese 10
Relato de caso

Diversas tecnologias 10
Revisão narrativa

Vacina 11
Artigo de opinião

Tocilizumabe 11
Revisão narrativa

Diversas tecnologias 12
Revisão narrativa

Medicina tradicional chinesa (fitoterapia) 12
Revisão narrativa

Resiniferatoxina 13
Editorial

Participação de gestantes e/ou lactantes em ensaios clínicos da COVID-19 13
Artigo de opinião

Terapias com foco no hospedeiro 14
Artigo de opinião

Ivermectina 14
Artigo de opinião

Lopinavir/ritonavir 15
Relato de caso

Diversas tecnologias 16
Revisão narrativa

Diversas tecnologias 16
Estudo in silico

Diversas tecnologias 17
Revisão narrativa

Diversas tecnologias 18
Estudo in silico

Diversas tecnologias 18
Revisão narrativa

Amiodarona 19
Artigo de opinião

Heparina + Nafamostat 19
Artigo de opinião

Tocilizumabe, sarilumabe, siltuximabe (fármacos anti IL-6) **20**
Artigo de opinião

Tocilizumabe **20**
Carta ao editor

Diversas tecnologias **21**
Revisão narrativa

Medicamentos inibidores da enzima conversora de angiotensina 2 (ECA2) **21**
Revisão narrativa

Anticorpos neutralizantes direcionados a IL-17 .... **21**
Carta ao editor

Terapia anticoagulante **22**
Artigo de opinião

Sildenafila **22**
Artigo de opinião

Azitromicina **23**
Revisão narrativa

Sistema renina-angiotensina **23**
Artigo de opinião

IECA e BRA **24**
Artigo de opinião

Diversas tecnologias **25**
Artigo de Opinião

Medicamentos corticosteroides e antirreumáticos **26**
Artigo de Opinião

Interferon lambda **26**
Revisão narrativa

Bloqueador do sistema renina-angiostenina **27**
Revisão narrativa

Medicamentos anticoagulantes **27**
Artigo de opinião

Antiagregantes plaquetários **28**
Revisão narrativa

Diversas tecnologias **28**
Revisão narrativa

Referências **30**

Apêndice 1: Protocolos de Ensaios Clínicos registrados em 17/04/2020 na Base ClinicalTrials.gov **34**

Apêndice 2: Ensaios Clínicos sobre COVID-19 aprovados pela CONEp e registrados em 15/04/2020 .... **37**

HIDROXICLOROQUINA E HIDROXICLOROQUINA/AZITROMICINA

REVISÃO SISTEMÁTICA E METANÁLISE \ *ÍNDIA*

Na comparação 1: hidroxicloroquina (HCQ) versus grupo controle/terapia padrão: quanto a cura clínica, normalização da temperatura corporal e número de dias de tosse, o grupo da HCQ sugere benefício quando comparado ao grupo controle. Em termos de cura virológica e morte/progressão da doença após o início do tratamento com HCQ, não houve diferença significativa em relação ao grupo controle. Ainda nessa mesma comparação entre os grupos, quando realizado tratamento com HCQ, observou-se menos casos com progressão radiológica quando comparado ao grupo controle. Quando se avaliou a segurança, não houve diferença significativa entre os grupos. Na metanálise, foi verificado um benefício no grupo controle/tratamento padrão quanto à progressão radiológica. Na comparação 2: HCQ associado à azitromicina (AZT) ou outras drogas versus controle/terapia padrão: em um dos estudos, 100% dos pacientes estava com cura virológica ao usar HCQ/AZT no dia 6, comparado a 57,1% em monoterapia com HCQ. Em um dos estudos, o teste de PCR positivou novamente em um paciente que ficou negativo para a PCR por tratamento com HCQ + Azitromicina. Em um dos estudos, 11% da população em terapia combinada teve prolongamento significativo do QTc (> 500 ms) e o desenvolvimento de insuficiência renal aguda foi um importante preditor de prolongamento extremo do QTc. Ainda não se pode admitir o benefício da associação do tratamento da HCQ com a AZT, pois são necessários mais estudos clínicos para uma conclusão definitiva sobre essa associação.[1]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews*, houve 11/16 critérios atendidos, refletindo moderada qualidade metodológica. Dos estudos selecionados para a metanálise, dois deles possuíam seis pacientes em comum. Em alguns estudos, não foi possível identificar os tratamentos padrão. Além disso, são poucos estudos clínicos disponíveis na literatura e estes possuem número pequeno da amostra, assim, configura-se em uma das limitações desse estudo. Em um dos estudos selecionados, o autor descreve que ocorreu uma morte, mas esta não foi considerada como evento adverso. Sendo assim, os autores da revisão retiraram este estudo individual para a análise de sensibilidade do desfecho de segurança. Os autores não declaram conflito de interesse.

CLOROQUINA OU HIDROXICLOROQUINA, AZITROMICINA E LIDOCAÍNA (ADJUVANTE)

RELATO DE CASO \ *ESTADOS UNIDOS DAS AMÉRICAS*

O artigo descreve o caso de uma mulher, 66 anos de idade, com histórico de artrite reumatoide, fibrose pulmonar e asma, com diagnóstico confirmado de COVID-19, tratada com azitromicina (AZT) e posteriormente com hidroxicloroquina (HCQ). Houve necessidade interrupção da HCQ, um dia

MINISTÉRIO DA SAÚDE - SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA - COORDENAÇÃO DE EVIDÊNCIAS E INFORMAÇÕES ESTRATÉGICAS PARA GESTÃO EM SAÚDE
Esplanada dos Ministérios. Bloco G. Ed. Sede, Sobreloja | CEP: 70.058-900 - Brasília – DF | (61) 3315-8972

após iniciado o tratamento, em razão do prolongamento do intervalo QTc. Após a administração de lidocaína 100 mg IV, um novo eletrocardiograma revelou a reversão do efeito, o intervalo QTc inicial de 620 ms passou a ser de 550 ms, isso permitiu que o tratamento com HCQ fosse retomado e concluído sem arritmias, no entanto, ela continuou dependente de ventilação mecânica e evoluiu para óbito em razão de acidose metabólica. A partir do uso bem sucedido da lidocaína intravenosa, para reduzir o efeito indesejado da cloroquina ou HCQ com ou sem AZT, foi desenvolvido um algoritmo de tratamento com lidocaína como medicação auxiliar. Além disso, os autores discutem que nenhum fármaco que prolongue o QTc > 500 ms deve ser utilizado em regime ambulatorial, condições similares em UTI podem permitir a administração a curto prazo, desde que avaliada a relação risco-benefício.[2]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *JBI Critical Appraisal Checklist for Text and Opinion Papers*, 8/8 critérios foram atendidos, indicando excelente qualidade metodológica. Os autores informaram sobre o desfecho da paciente, ainda que negativo, e enfatizaram os aspectos positivos da terapia, no entanto, relatos de caso produzem evidências fracas para tomada de decisão.

CLOROQUINA E HIDROXICLOROQUINA

ARTIGO DE OPINIÃO \ *ITÁLIA*

As autoras advocam pela causa do uso de cloroquina ou hidroxicloroquina como profilaxia a infecção por SARS-CoV-2, da mesma maneira que são usadas para profilaxia de malária. Argumenta-se que esses medicamentos poderiam prevenir a infecção ou impedir a progressão da doença, dessa forma, reduzindo a mortalidade e a morbidade de COVID-19. As autoras defendem que, nos países em que a malária não é endêmica, não há risco de eventos negativos associados ao desenvolvimento de resistência a esse medicamento. Ademais, defendem a realização de estudos para avaliar se a profilaxia com cloroquina ou hidroxicloroquina pode ser considerada em um país como a Itália, com alta morbimortalidade devido a COVID-19.[3]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *JBI Critical Appraisal Checklist for Text and Opinion Papers*, 2/6 critérios foram atendidos, o que indica baixa qualidade metodológica. As autoras do artigo de opinião aparentemente não tem experiência na área de infectologia, a opinião expressa foi uma extrapolação de resultados para malária, o que é indevido. As referências da literatura são poucas e não suficientes para apoiar a opinião expressa.

HIDROXICLOROQUINA

CARTA AO EDITOR \ *ÍNDIA*

O Conselho de Medicina da Índia, por meio do Ministério da Saúde, recomenda a quimioprofilaxia por Hidroxicloroquina (HCQ) para trabalhadores de saúde assintomáticos que atendem pacientes com suspeita ou confirmação da COVID-19. Além disso, o conselho recomenda a quimioprofilaxia para a população em geral assintomática que convivem com casos confirmados da doença. O autor expressa a sua preocupação diante dessa recomendação farmacológica da HCQ, pois a partir dos dados apresentados a eficácia e segurança da HCQ não está definida. Além disso, ele aponta que a falta de HCQ nas farmácias infere a uma possível auto-medicação da população. A partir de estudos, já se sabe que o uso da HCQ juntamente a outras medicações provoca o prolongamento do intervalo QTc. Desta forma, a quimioprofilaxia deveria ser avaliada em cada paciente a fim de mensurar os riscos e benefícios. O uso indiscriminado da HCQ pode causar a sobrecarga do sistema de saúde por reações causadas pela HCQ. Além disso, o autor refere sobre a importância do acompanhamento dessa população que usa a HCQ como profilaxia, a fim de monitorar os efeitos adversos e embasar a tomada de decisão diante destes dados ao se mensurar os riscos e benefícios para a quimioprofilaxia com HCQ.[4]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *JBI Critical Appraisal Checklist for Text and Opinion Papers*, 5/6 critérios foram atendidos, o que indica boa qualidade metodológica. O autor traz um panorama sobre o uso da Hidroxicloroquina e expões os risco do uso dessa droga de forma profilática. Embora o autor descreva de forma clara suas proposições, o mesmo poderia embasar melhor os seus argumentos sobre os dados de segurança da HCQ referenciando uma literatura mais robusta.

HIDROXICLOROQUINA

REVISÃO NARRATIVA \ *ESTADOS UNIDOS DAS AMÉRICAS E VENEZUELA*

O estudo revisa investigações que demonstram que a hidroxicloroquina tem efeito inibidor de processos inflamatórios, com efeitos sobre citocinas IL-6, IL-1 e TNF-alfa. Além disso, o medicamento potencialmente inibe a endocitose. O artigo aponta diversos estudos *in vitro* e *in vivo* com resultados positivos no combate à COVID-19 utilizando hidroxicloroquina. Estudos in vivo demonstraram que a hidroxicloroquina inibiu pneumonia e promoveu recuperação de pulmões lesionados, diminuindo o tempo de internação de pacientes. Outro estudo citado, encontrou diminuição significativa da carga viral de pacientes que utilizaram hidroxicloroquina em combinação com azitromicina. Os autores ainda descrevem uma série de efeitos colaterais do medicamento que foram aferidos em estudos sobre outras doenças: problemas gastrointestinais, prurido, neuromiopatias, intervalo QTc prolongado, toxicidade cardíaca, retinopatia irreversível, etc. Contudo, segundo os autores, estes efeitos podem ser pouco frequentes, ou controlados por meio de cálculo correto de dosagem e mitigados por outros fármacos. Por fim, conclui que há um trade *off* sobre a administração de hidroxicloroquina em acometidos por COVID-19, causando debates entre a medicina acadêmica e a medicina clínica.[5]

QUALIDADE METODOLÓGICA

Não há instrumentos para avaliar a qualidade metodológica de revisões narrativas. Uma análise crítica permite verificar que o estudo carece de metodologia clara sobre estratégias de busca de artigos, tanto com relação às bases verificadas como os termos empregados na busca. Apesar de indicar a necessidade de mais investigações clínicas, o artigo claramente deu preferência para a citação de estudos favoráveis à utilização do medicamento, considerando o uso em pacientes em qualquer nível de desenvolvimento da doença e até de maneira profilática. Evidentemente, faltam considerações e reflexões que advogam contra a utilização da droga, principalmente no atual cenário social de análises enviesadas e mau uso da informação científica.

METILPREDNISOLONA

RELATO DE CASO \ *ITÁLIA*

Um homem de 60 anos, até então saudável, foi hospitalizado devido uma grave alteração de consciência. Segundo os familiares, o homem apresentava irritabilidade progressiva, confusão e astenia, além disso, febre, tosse e flutuações cognitivas. No hospital, o diagnóstico de COVID-19 foi comprovado. Uma terapia com Lopinavir/ritonavir e hidroxicloroquina foi iniciada. Três dias após persistência dos sintomas, metilprednisolona intravenosa (1 g/dia) foi iniciada. Nos dias seguintes, houve melhora significativa do paciente. A terapia durou 11 dias, até o paciente receber alta. Este relato de caso aponta que a COVID-19 pode causar alterações neurológicas e que o tratamento com corticosteroides foi eficaz na melhora do paciente.[6]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com o *JBI Critical Appraisal Checklist for Case Reports* o estudo atendeu 4/8 critérios avaliados. Apesar da frágil metodologia, o estudo apresenta dados de uma terapia exitosa no tratamento da COVID-19 extrapulmonar. Por se tratar do caso de apenas um paciente, mais dados são necessários para confirmar o papel dos corticosteroides no tratamento de encefalopatia causada por SARS-CoV-2

CORTICOSTEROIDES

CARTA AO EDITOR \ *CHINA*

O estudo discute o uso de corticosteroides sistêmicos no tratamento de pneumonia causada por COVID-19. A pulsoterapia ou a administração a longo prazo de altas doses de corticosteroides no estágio inicial podem ser prejudiciais. No entanto, existem também benefícios clínicos em alguns subgrupos de pacientes, principalmente com sintomas graves. O tratamento com corticosteroides de resgate para pacientes graves com SRAG avançada pode aliviar a fibrose pulmonar e impedir a deterioração patológica progressiva, no caso de pacientes com SARS. Os autores defendem que a terapia com corticosteroides deve ser evitada, a menos que haja indicações de SRAG moderada ou grave, sepse ou choque séptico. A dose mais baixa e a curta duração do tratamento com corticosteroides (metilprednisolona, < 1 mg/kg de peso corporal, não mais que 7 dias), juntamente com o monitoramento adverso da reação medicamentosa, seriam benéficos no tratamento clínico de

pacientes críticos da COVID-19. Em conclusão, os autores citam que têm uma coorte em andamento sobre a temática.[7]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *JBI Critical Appraisal Checklist for Text and Opinion Papers*, 6/6 critérios foram atendidos, o que indica boa qualidade metodológica. No entanto, trata-se de um artigo de opinião de especialistas junto com uma breve revisão da literatura, o que não é suficiente para embasar a decisão clínica sobre usar ou não corticosteroides para COVID-19

LOPINAVIR/RITONAVIr

REVISÃO SISTEMÁTICA \ *SUÍÇA*

Lopinavir/ritonavir (LPV/r) é o antirretroviral mais utilizado nos estudos de tratamento da SARS, MERS e COVID-19. Em um ensaio clínico randomizado, 99 pacientes com COVID-19 grave receberam LPV/r (400/100 mg) duas vezes ao dia e outros 100 pacientes receberam o tratamento padrão. Neste estudo, não houve diferença significativa na aceleração da melhora clínica e na mortalidade dos pacientes. Um outro estudo randomizado de pacientes com COVID-19 leve e moderada, não demonstrou nenhum benefício de LPV/r em relação à depuração viral e melhora clínica dos pacientes. Assim como os ensaios clínicos, os estudos observacionais se mostraram inconclusivos.[8]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews*, 7/10 critérios foram atendidos (metanálise não realizada), refletindo moderada qualidade metodológica. Os resultados apresentados neste estudo desacreditam esta terapia no tratamento da COVID-19, no entanto, mais testes devem ser realizados para contornar limitações como o tamanho amostral pequeno, falta de grupo comparativo, duração dos estudos e variação das dosagens

ARBIDOL (UMIFENOVIR), LOPINAVIR/RITONAVIR, INTERFERON α2β, DARUNAVIR

COORTE RETROSPECTIVA \ *CHINA*

Foram incluídos no estudo 184 pacientes com pneumonia leve a moderada causada pela COVID-19 que receberam tratamento sintomático na admissão e, em seguida, foram randomizados. Foram acompanhados os 7 grupos por 5 dias: tratamento sintomático sem antiviral; arbidol (umifenovir); lopinavir/ritonavir; arbidol+lopinavir/ritonavir; interferon α2β; interferon α2β + lopinavir/ritonavir; interferon α2β + darunavir. Após o tratamento, foi observada uma melhora pulmonar em mais da metade dos pacientes (98/184, 53%), embora não tenha diferença significativa entre os grupos. Quanto ao desfecho de tempo de internação, o grupo de tratamento sintomático apresentou o maior tempo médio de internação (20,0 ± 6,0), seguido pelo Arbidol + Lopinavir / Ritonavir (18,5 ± 9,5), Lopinavir / Ritonavir (18,4 ± 7,2), Interferon

MINISTÉRIO DA SAÚDE - SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA - COORDENAÇÃO DE EVIDÊNCIAS E INFORMAÇÕES ESTRATÉGICAS PARA GESTÃO EM SAÚDE
Esplanada dos Ministérios. Bloco G. Ed. Sede, Sobreloja | CEP: 70.058-900 - Brasília – DF | (61) 3315-8972
DISQUE SAÚDE 136

+ Darunavir (17,4 ± 7,0), Interferon (16,5 ± 5,5), Interferon + Lopinavir/Ritonavir (16,2 ± 7,1) e Arbidol (15,7 ± 6,4), embora não tenha diferença significativa entre os grupos. Portanto, esses medicamentos antivirais adicionados a um tratamento sintomático não foram associados à melhora pulmonar, nem a diminuição do tempo de internação hospitalar desses pacientes.[9]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *JBI Critical Appraisal Checklist for Cohort Studies*, 7/11 critérios foram atendidos. O estudo não descreve o método de randomização. O período de acompanhamento foi de 5 dias, desta forma, o tempo ideal de tratamento pode ser maior do que esse período e, assim, não foi suficiente para a ocorrência dos desfechos. Na alta hospitalar dos pacientes, não foi possível descrever os valores dos testes de detecção viral e, assim, não foi possível mensurar nos grupos o efeito do antiviral. Não foram incluídos os resultados de exames de imagem do acompanhamento. Na mensuração dos parâmetros clínicos na alta hospitalar, os pacientes estavam em diferentes processos de recuperação, o que sugere um viés de informação. A ausência de associação entre os desfechos e a exposição pode estar relacionada pelo tamanho da coorte

PLASMA CONVALESCENTE

RELATO DE CASOS \ *CHINA*

Trata-se de um relato de 6 pacientes críticos, tratados com plasma convalescente após deterioração da condição clínica, apesar de terem recebido tratamento padrão. Paciente homem de 69 anos recebeu três doses de 200ml de plasma convalescente. As imagens do pulmão apresentaram melhora em exame complementar, mas o resultado de PCR ainda estava positivo. Somente após dois outros testes ele foi considerado curado. Paciente mulher de 75 anos recebeu duas administrações de plasma convalescente e relatou melhora dos sintomas respiratórios, aumento dos títulos de IgG e IgM anti-SARS-CoV-2, e aumento da saturação para 99%. Paciente foi considerada curada e seguiu internada sob observação. Paciente homem de 56 anos recebeu três infusões de plasma convalescente, reportou melhora do desconforto respiratório, aumento dos títulos de IgG e IgM, e completa resolução das opacidades no CT de pulmão. Paciente foi considerado curado e teve alta. Paciente mulher de 63 anos com síndrome de Sjogren recebeu levofloxacina, arbidol (umifenovir) e terapia de suporte com oxigênio. Então, apresentou três resultados negativos para SARS-CoV-2, porém, a imagem torácica foi preocupante, podendo ser atribuída tanto para COVID-19 quanto para Sjogren. Por isso, recebeu transfusão de plasma convalescente. Paciente foi considerada curada e teve alta. Paciente mulher de 28 anos teve sintomas leves e sem lesões pulmonares, foi tratada e recebeu alta. Em investigação posterior, foi reconhecida como paciente que, após a alta, teve outro teste SARS-CoV-2 positivo e poderia ser uma fonte potencial de infecção. Assim, recebeu terapia com plasma convalescente e vários testes consecutivos para comprovar a cura. A paciente recebeu alta. Paciente homem de 57 anos com lesões pulmonares na imagem torácica e desconforto respiratório, recebeu plasma convalescente e apresentou melhora dos sintomas. Após três dias, houve melhora significativa na imagem torácica e teve alta.[10]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *JBI Critical Appraisal Checklist for Case Reports*, 8/8 critérios foram atendidos. Portanto, trata-se de excelente estudo de relato de casos. O estudo foi bastante detalhado quanto às características clínicas, intervenções e seguimento após a administração do plasma. Os critérios de elegibilidade tantos dos participantes, quanto dos doadores foram claramente descritos.

IMUNOGLOBULINA E PLASMAFERESE

RELATO DE CASO \ *CHINA*

O estudo relata o caso de cura da COVID-19 de uma paciente que foi tratada com imunoglobulina intravenosa e plasmaferese. Inicialmente, a paciente mostrava os sintomas clássicos de COVID-19 e foi tratada com antivirais, interferon-α2b seguido de lopinavir e ritonavir (500 mg, por via oral duas vezes ao dia). Ao longo do tratamento, a paciente começou a sofrer de diarreia e aumento de febre, tosse e diminuição da pressão sanguínea, além de novas lesões do pulmão serem verificadas e haver diminuição da contagem de linfócitos. Deu-se início a administração intravenosa de imunoglobulinas (20 g), timalfasina e corticoides. A partir do 14º até o 17º dia de tratamento, deu-se início a plasmaferese (6000 ml por dia) juntamento com 20g de imunoglobulinas intravenosa. A paciente mostrou forte recuperação, retorno dos níveis de oxigenação normais do sangue, pressão sanguínea e ausência de diarreia. Até o 20º dia, exames não detectaram mais a presença de SARS-CoV-2 e o paciente foi liberado do hospital no 23º dia. Apesar dos resultados descritos, os autores indicam a necessidade urgente de estudos clínicos sobre imunoglobulinas e plasmaferese no combate à COVID-19.[11]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *JBI Critical Appraisal Checklist for Case Reports*, o estudo atendeu 7/8 critérios avaliados. Uma fragilidade do estudo é que a administração de imunoglobulinas e plasmaferese foi realizada concomitantemente ao uso de antivirais, como lopinavir e ritonavir. Dessa forma, não é possível predizer o efeito de cada agente medicamentoso empregado.

DIVERSAS TECNOLOGIAS

REVISÃO NARRATIVA \ *ESTADOS UNIDOS DAS AMÉRICAS*

Por meio de uma revisão da literatura científica, os autores discutem o entendimento atual da virologia básica do SARS-CoV-2, a epidemiologia, principais manifestações clínicas, incluindo acometimento cardiovascular e taxa de mortalidade da COVID-19. Por fim, são apresentadas as possíveis estratégias preventivas e terapêuticas para a COVID-19, como os análogos de nucleotídeos inibidores da replicação do genoma viral (remdesivir), inibidores de protease (lopinavir/ritonavir, Camostat), inibidores de fusão, Cloroquina (CQ) / Hidroxicloroquina (HCQ), anticorpos neutralizantes (plasma convalescente), terapia anti-inflamatória, corticoesteroides, inibidores de IL-6 (tocilizumab), azitromicina, inibidores JAK-2 (baricitinib, emapalumab), Inibidores da enzima de conversão da angiotensina (IECA) e bloqueadores dos receptores da angiotensina (BRA), estatinas (simvastatina), e, por fim, vacinas contra SARS-CoV-2.[12]

QUALIDADE METODOLÓGICA

Não existe ferramenta para avaliação da qualidade metodológica de revisões narrativas. Os autores apresentam uma extensa revisão da bibliografia, contudo não mencionam a metodologia utilizada para selecionar os artigos (bases de dados, datas das buscas, palavras-chave utilizadas, etc.). Em relação às estratégias de terapias mencionadas, os autores se limitam a fazer um breve relato sobre alguns fármacos e estudos em curso, sem apresentarem uma análise mais aprofundada sobre uma possibilidade de uso clínico

VACINA

ARTIGO DE OPINIÃO \ÍNDIA

Trata-se da opinião de dois autores sobre o desenvolvimento de vacina para a COVID-19. Os autores destacam que, como o método tradicional de desenvolvimento de vacinas leva muitos anos para se tornar disponível para a sociedade, todo processo de desenvolvimento precisa ser acelerado, com aprovações éticas e sanitárias rápidas por parte das autoridades reguladoras (*fast track*). Os autores descrevem que várias são as dificuldades para se desenvolver uma vacina durante uma pandemia, como obstáculos tecnológicos, longo caminho de desenvolvimento clínico, questões regulatórias e apoio de agências de financiamento globais. Ao final do artigo, uma lista de candidatos a vacina contra SARS-CoV-2 que estão em desenvolvimento foram relatadas. Por fim, os autores inferem que, diante do cenário atual, há uma indicação de que uma vacina poderia estar disponível já em 2021.[13]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *JBI Critical Appraisal Checklist for Text and Opinion Papers*, houve 04/06 critérios atendidos, indicando qualidade metodológica moderada. As opiniões se baseiam em poucas referências científicas e não houve um processo analítico dessas referências que apoie a opinião emitida pelos autores.

TOCILIZUMABE

REVISÃO NARRATIVA \CHINA

Um total de 21 pacientes diagnosticados com COVID-19 grave ou crítica receberam tratamento com tocilizumabe. A temperatura corporal, funções respiratórias e outras manifestações clínicas melhoraram consideravelmente. Dos 21 pacientes, 20 se recuperaram dentro de duas semanas após início da terapia com tocilizumabe. Nenhuma reação adversa a medicamentos foi relatada durante o tratamento.[14]

QUALIDADE METODOLÓGICA

Não existem instrumentos para avaliação metodológica de revisão narrativa. Este artigo traz como principal achado um estudo dos mesmos autores (Xu et al. 2020), em que a análise apresentou bons resultados terapêuticos.

DIVERSAS TECNOLOGIAS

REVISÃO NARRATIVA \CHINA

O antiviral oseltamivir foi a terapia mais utilizada em quatro estudos, que, juntos, continham cerca de 1500 pacientes, no entanto, sua eficácia não foi comprovada. Em dois estudos de caso os medicamentos lopinavir/ritonavir alcançaram resultados satisfatórios. Remdesivir e cloroquina foram altamente eficazes contra SARS-CoV-2 em estudos *in vitro*. Além disso, o primeiro caso de paciente curado da COVID-19, nos Estados Unidos, recebeu tratamento com Remdesivir e outros cinco tratamentos. Terapias combinadas de lopinavir/ritonavir, interferon e arbidol(umifenovir) também parecem auxiliar no tratamento da COVID-19.[15]

QUALIDADE METODOLÓGICA

Não existem instrumentos para avaliação metodológica de revisão narrativa. Esta revisão faz um apanhado geral sobre a COVID-19. Levanta dados epidemiológicos, clínicos, patológicos, de diagnóstico e de tratamento. No entanto, para os achados de tratamento, os autores não aprofundam nos artigos citados. Diferente de revisões específicas de tratamentos que apresentam os tipos de estudo, a população estudada, as terapias, dosagens, duração, eficácia e segurança, dentre outras características, esta revisão não acrescenta nenhum dado pertinente ao tratamento da COVID-19.

MEDICINA TRADICIONAL CHINESA (FITOTERAPIA)

REVISÃO NARRATIVA \HONG KONG

Trata-se de uma revisão narrativa da literatura que traz definições e classificações clínicas da COVID-19 com tratamentos por medicina tradicional chinesa (MTC). Quatro medicamentos patenteados chineses são recomendados para casos suspeitos de COVID-19. Várias fórmulas à base de plantas são recomendadas para casos confirmados de COVID-19, de acordo com a classificação clínica e o diagnóstico padrão da MTC. Também são recomendadas duas fórmulas para a reabilitação de casos em recuperação. Todas as fórmulas estão descritas em detalhe, incluindo soluções que podem ser empregadas caso médicos e pacientes estejam fora da China. Os autores reforçam que maioria dos casos chineses que receberam intervenções de MTC, em conjunto com o tratamento convencional, tiveram resultados promissores.[16]

QUALIDADE METODOLÓGICA

Não existem ferramentas para a avaliação de revisões narrativas. Apesar de trazer dados e indicações bem descritas dos produtos da fitoterapia chinesa, o emprego deste tratamento é muito pouco difundido em países ocidentais. Além disso, dentre todas as sugestões de compostos e ervas utilizadas, deve-se considerar que a maioria não é de fácil acesso. Somado a isso, os próprios autores reconhecem a necessidade de um rigoroso estudo randomizado, conduzido de maneira transparente, para determinar claramente a eficácia do tratamento

MINISTÉRIO DA SAÚDE - SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA - COORDENAÇÃO DE EVIDÊNCIAS E INFORMAÇÕES ESTRATÉGICAS PARA GESTÃO EM SAÚDE
Esplanada dos Ministérios. Bloco G. Ed. Sede, Sobreloja | CEP: 70.058-900 - Brasília – DF | (61) 3315-8972

RESINIFERATOXINA

EDITORIAL \ *ESTADOS UNIDOS DA AMÉRICA*

Trata-se de um editorial no qual os autores comentam um artigo recém publicado que propõe que o receptor TRPV1 (subfamília V do receptor transitório de canal de cátions, também conhecido como receptor de capsaicina) como alvo terapêutico. O artigo original traz dados pré-clínicos de que uma modulação do TRPV1, nas inervações pulmonares que possuem o TRPV1, pode ter uma ação benéfica na função pulmonar comprometida e na eliminação da infecção por SARS-CoV-2. Baseado nisso, sugerem o medicamento resiniferatoxina, um agonista potente de TRPV1. A ideia central proposta no editorial é de que dados pré-clínicos e clínicos dão suporte para a indicação da aplicação local resiniferatoxina nos nervos do pulmão. Segundo os autores, uma única aplicação seria suficiente como efeito terapêutico e por isso sugerem que ensaios clínicos devem ser realizados para avaliar o potencial desta droga.[17]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *JBI Critical Appraisal Checklist for Text and Opinion Papers*, 1/6 critérios foram atendidos, caracterizado como baixa qualidade metodológica. Como principais limitações, os próprios autores mencionam que o uso da resiniferatoxina não é isento de riscos, porém que a equação risco-benefício favorece a avaliação em um ensaio clínico, uma vez que a segurança e os parâmetros básicos da injeção foram determinados. Entretanto, não mencionam possíveis doses a serem testadas, ou qual melhor esquema terapêutico. Além disso, não demonstram estudos prévios com teste desta droga, nem trazem nenhuma evidência que suporte a ideia de que o tratamento com a resiniferatoxina é efetiva, além da própria opinião dos autores.

PARTICIPAÇÃO DE GESTANTES E/OU LACTANTES EM ENSAIOS CLÍNICOS DA COVID-19

ARTIGO DE OPINIÃO \ *ESTADOS UNIDOS DAS AMÉRICAS*

Trata-se de um artigo de opinião no qual os autores discorrem sobre a necessidade e a urgência de incluir as mulheres grávidas e/ou em amamentação nos ensaios clínicos de tratamento da COVID-19, a fim de desenvolver recomendações baseadas em dados sobre os riscos e benefícios das terapias nessa população única, mas não incomum. Os autores mencionam que, apesar de haver alguns dados do uso de remdesivir e hidroxicloroquina na gravidez, existe uma exclusão quase universal das mulheres grávidas nos ensaios clínicos da COVID-19 que avaliam terapias potencialmente promissoras. Ademais, os poucos estudos que permitem sua inclusão se concentram na profilaxia pós-exposição ou no tratamento ambulatorial de doenças mais leves. Os autores comentam, ainda, que as únicas opções atualmente disponíveis para mulheres grávidas com complicações graves da COVID-19 estão limitadas ao uso compassivo de remdesivir ou uso *off label* de hidroxicloroquina ou outras terapias. Dentro dos vários estudos que estão testando o remdesivir e hidroxicloroquina, há apenas dois em cada droga que permitem a inclusão deste grupo nos ensaios; e que estudos prévios mostram que não há desfechos negativos para o uso desses medicamentos sobre o concepto (feto), desfecho da

gestação, saúde materna ou do recém-nascido. Além disso, o artigo menciona que várias organizações estão se manifestando, nos EUA, sobre uma “mudança cultural para proteger as mulheres por meio da pesquisa, em vez de protegê-las da pesquisa”.[18]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *JBI Critical Appraisal Checklist for Text and Opinion Papers*, 6/6 critérios foram atendidos. Como principal limitação, deve-se ressaltar que o artigo foi escrito por pesquisadores dos EUA e que reflete a realidade e legislação local, não necessariamente refletindo a realidade brasileira

TERAPIAS COM FOCO NO HOSPEDEIRO

ARTIGO DE OPINIÃO \ESTADOS UNIDOS DAS AMÉRICAS

O estudo discute possíveis abordagens mais promissoras para tratamento da COVID-19, com base em lições aprendidas com influenza. São reforçados que os tratamentos devem ser centrados na interação vírus-hospedeiro, uma vez que os vírus emergentes são mutantes, dentre elas estão a sumoilação e outras vias semelhantes à ubiquitilação, que atuam na regulação da sinalização de citocinas e na estabilidade das proteínas virais. Os autores reforçam a importância de tratamentos capazes de bloquear a interação vírus-ACE2, essencial para que ele entre na célula, assim como medicamentos capazes de controlar a tempestade de citocinas, evitando a evolução para pneumonia grave e óbito. Mecanismos celulares necessários para replicação dos vírus também podem ser alvos de medicamentos, como por exemplo, a nitaxozanida (NTZ), um antiprotozoário identificado como tendo amplo espectro contra influenza A e B resistentes a medicamentos. Porém, os autores enfatizam que os resultados dos ensaios clínicos de fase II/III para este medicamento não são confiáveis, e que a eficácia a longo prazo e os possíveis efeitos colaterais precisam ser avaliados. Com base nestes argumentos, eles concluem que fatores dos hospedeiros podem ser uma abordagem plausível para o desenvolvimento de terapêuticas contra a COVID-19 ou outros vírus emergentes no futuro.[19]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *JBI Critical Appraisal Checklist for Text and Opinion Papers*, 6/6 critérios foram atendidos, refletindo boa qualidade metodológica. Apesar disso, é importante ressaltar que os autores desenvolvem pesquisas com foco no hospedeiro, o que não garante isenção sobre as opiniões sobre o tema, embora bem fundamentadas.

IVERMECTINA

ARTIGO DE OPINIÃO \BULGÁRIA

O artigo traz o ponto de vista sobre a atividade antiviral da ivermectina sob a perspectiva farmacocinética. Foram utilizados dados farmacocinéticos disponíveis a partir das dosagens clinicamente

MINISTÉRIO DA SAÚDE - SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA - COORDENAÇÃO DE EVIDÊNCIAS E INFORMAÇÕES ESTRATÉGICAS PARA GESTÃO EM SAÚDE
Esplanada dos Ministérios. Bloco G. Ed. Sede, Sobreloja | CEP: 70.058-900 - Brasília – DF | (61) 3315-8972

relevantes (150 – 800 µg/kg) ou doses excessivas (até 2000 µg/kg) de ivermectina, além de dados farmacocinéticos obtidos de estudos com pessoas com infecção parasitária ou voluntários saudáveis. Dessa forma, a concentração plasmática máxima foi analisada em justaposição com os achados inibitórios de SARS-CoV-2 *in vitro*. A análise indicou que as concentrações inibitórias de SARS-CoV-2 provavelmente não são atingíveis em humanos, questionando, assim, a plausibilidade biológica da ivermectina ser redirecionada para tratamento da COVID-19.[20]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *JBI Critical Appraisal Checklist for Text and Opinion Papers*, 6/6 critérios foram atendidos, indicando boa qualidade metodológica. Foram utilizadas metodologias adequadas para construção do ponto de vista dos autores. Cabe ressaltar que este estudo foi pulicado em uma base *preprint* e por isso ainda não foi aprovado para publicação em revista revisada por pares

LOPINAVIR/RITONAVIR

RELATO DE CASO \ *CHINA*

Os autores relatam o caso de um paciente com pneumonia por COVID-19 em hemodiálise. Esses pacientes muitas vezes possuem outras comorbidades, como diabetes e hipertensão. Desta forma, são mais suscetíveis a desenvolver o estágio avançado da COVID-19. O antiviral utilizado foi o inibidor de protease lopinavir /ritonavir por 8 dias. Os potenciais efeitos colaterais dessa terapia, como náusea, diarreia e tonturas ocasionais, não foram observados. Após 8 dias de tratamento, o teste de detecção de nucleotídeo foi negativo e houve a melhora do exame de imagem. Além disso, os autores descrevem a importância do processo de triagem dos pacientes antes de suas sessões de hemodiálise a fim de diagnosticar e isolar precocemente os casos confirmados da COVID-19, evitando o contágio para outros pacientes da mesma sala que recebem a hemodiálise. Os autores sugerem que o lopinavir /ritonavir possam melhorar o curso da pneumonia por COVID-19 em pacientes em hemodiálise.[21]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta de avaliação metodológica *JBI Critical Appraisal Checklist for Case Reports*, 8/8 critérios foram atendidos, caracterizando-se como um artigo com boa qualidade metodológica. O relato de caso tem detalhes clínicos e terapêuticos e refere o consentimento do paciente. São necessários estudos clínicos com grupo controle com pacientes em hemodiálise a fim de confirmar a hipótese do autor. Neste relato, o paciente não apresentou alguns sintomas comuns da COVID-19, além disso, pacientes em diálise possuem disfunção das células B e T, o que seria um fator de confusão com a linfopenia descrita nesta doença. Além da combinação de antivirais, foram utilizados anti-hipertensivos e moxifloxacina, o que pode ser um fator de confusão sobre o desfecho da melhora do curso da pneumonia por COVID-19. O paciente apresentou o estágio leve da doença e assim, pela ausência do grupo controle, não se pode mensurar a magnitude do efeito da terapêutica lopinavir /ritonavir na COVID-19

DIVERSAS TECNOLOGIAS

REVISÃO NARRATIVA \TAIWAN

A revisão promove uma descrição sucinta sobre questões epidemiológicas, diagnóstico, genética, tratamento e estudos clínicos com relação à COVID-19. A maior relevância do artigo recai sobre a revisão da eficácia de diferentes tratamentos sugeridos e testados para o combate à doença. O reposicionamento de algumas drogas parece ser a solução a curto prazo com maior possibilidade de sucesso no combate a COVID-19. Remdesivir, antiviral de amplo espectro, tem demonstrado eficácia para outras enfermidades e o reposicionamento para COVID-19 parece ser promissor. Um estudo reportando a utilização desse medicamento a partir do sétimo dia de hospitalização demonstrou melhora do paciente a partir do oitavo dia. Favipiravir é outro medicamento promissor, porém com menos apoio de estudos pré-clínicos quando comparado ao Remdesivir. Dentre os inibidores de protease, estudos clínicos com Lopinavir e Ritonavir demonstraram pouca melhora clínica de pacientes infectados com SARS-CoV-2. Estratégias terapêuticas fazendo uso da Enzima conversora da angiostenina 2 (ECA2) para impedir a entrada do vírus SARS-CoV-2 nas células humanas é tratada no estudo como potencialmente positiva para combate da COVID-19, carecendo, no entanto, de resultados dos estudos clínicos que estão sendo desenvolvidos. Sobre o uso de Hidroxicloroquina, o artigo identifica estudos com resultados contraditórios sobre a eficácia do medicamento, sendo necessários estudos clínicos amplos com controle e randomizados. Outras abordagens, como vacinas e estratégias para atenuação de respostas inflamatórias, serão validadas em médio/longo prazo e carecem de mais estudos.[22]

QUALIDADE METODOLÓGICA

Não existem métodos para a avaliação da qualidade metodológica de revisões narrativas. Criticamente, se observa o valor do artigo em passar informações sucintas e de fácil compreensão. No entanto, é evidente a carência de uma análise crítica dos estudos citados na revisão, principalmente com a validade dos métodos e técnicas implementados para tal, impedindo inferências mais consistentes e metodologicamente reprodutíveis, além da opinião dos próprios autores.

DIVERSAS TECNOLOGIAS

ESTUDO *IN SILICO* \CHINA

O estudo promoveu uma triagem virtual para a determinação de alvos potenciais de desenvolvimento e reposicionamento de medicamentos para o combate ao vírus SARS-CoV-2. Foram analisados compostos com ação sobre diversas moléculas, com implicações na síntese e replicação do vírus, inibição de produção de proteínas virais, alvos com inibição do fator de virulência e ligação do vírus a receptores de enzimas. Utilizando-se como referência a base de dados ZINC e itens típicos da Medicina Tradicional Chinesa, os compostos com maior afinidade de ligação e com ação sobre estruturas moleculares do SARS-CoV-2 que podem ser implementados no combate ao vírus são: Ribavirina, Valganciclovir, Remdesivir, Limeciclina, Gluconato de clorexidina, *Platycodon grandiflorus*, *Scutellaria baicalensis*, *Andrographolide derivatives*, *Cassine xylocarpa*. Interessa ressaltar que Cloroquina, Lopinavir e Ritonavir não foram

considerados como adequados ao tratamento de COVID-19, carecendo de estudos adicionais. Nota-se que o estudo não promoveu análises clínicas, o que é determinante para verificar a eficácia e segurança dos compostos selecionados.[23]

QUALIDADE METODOLÓGICA

Não existem métodos para averiguar a qualidade metodológica de estudos *in silico*. Contudo, uma análise crítica permite inferir que o estudo foi conduzido de maneira criteriosa e verificando a efetividade de vários medicamentos atualmente pesquisados para o combate a COVID-19. O artigo é bem situado nas discussões atuais sobre o problema e pode contribuir para futuros estudos clínicos de compostos com ação sobre o SARS-CoV-2

DIVERSAS TECNOLOGIAS

REVISÃO NARRATIVA \ *TURQUIA*

Estudo revisa a ação de agentes que estão sendo usados contra a COVID-19. São eles: (Hidroxi) Cloroquina, Lopinavir/Ritonavir, Favipiravir, Remdesivir, Nitazoxanida e Ivermectina. Sobre a eficácia desses medicamentos são feitas as seguintes ponderações: (Hidroxi)Cloroquina: dados insuficientes sobre sua eficácia, pode causar arritmias, QTc longo, e outras toxicidades cardíacas. Não é provado ser seguro a pacientes e a interpretação enviesada da produção científica a respeito do uso deste medicamento pode gerar sérios riscos. 1) Favipiravir: estudos clínicos desenvolvidos não são conclusivos a respeito de sua eficácia. 2) Remdesivir: demonstrou resultados positivos (melhora de 68% de pacientes em uma coorte) em tratamento compassivo, porém a ausência de placebo no estudo dificulta a interpretação dos dados. 3) Lopinavir/ritonavir: dados conflitantes dificultam o entendimento da eficácia do medicamento em pacientes com COVID-19. 4) Nitazoxanida: tem apresentado resultados animadores em estudos *in vitro*. No entanto carece de investigações clínicas. 5) Ivermectina: medicamento é foco de estudo clínico de fase 3 contra o vírus da dengue, aparentando ser um medicamento seguro. O medicamento foi testado *in vitro* contra SARS-CoV-2, demonstrando eficácia na diminuição de RNA viral. A continuidade de estudos *in vitro*, *in vivo* e ensaios clínicos são determinantes para verificar sua segurança e eficácia.[24]

QUALIDADE METODOLÓGICA

Não existem métodos para averiguar a qualidade metodológica de revisões narrativas. Contudo, uma leitura crítica confirma que o estudo é bem situado nas discussões atuais sobre o tema, al[em de trazer críticas e fragilidades dos estudos analisados, demonstrando um panorama realista sobre drogas potenciais para o combate à COVID-19

DIVERSAS TECNOLOGIAS

ESTUDO *IN SILICO* \ *CHINA*

O estudo promoveu uma triagem virtual para a determinação de alvos potenciais de desenvolvimento e reposicionamento de medicamentos para o combate ao vírus SARS-CoV-2. Foram analisados compostos com ação sobre diversas moléculas, com implicações na síntese e replicação do vírus, inibição de produção de proteínas virais, alvos com inibição do fator de virulência e ligação do vírus a receptores de enzimas. Utilizando-se como referência a base de dados ZINC e itens típicos da Medicina Tradicional Chinesa, os compostos com maior afinidade de ligação e com ação sobre estruturas moleculares do SARS-CoV-2 que podem ser implementados no combate ao vírus são: Ribavirina, Valganciclovir, Remdesivir, Limeciclina, Gluconato de clorexidina, *Platycodon grandiflorus*, *Scutellaria baicalensis*, *Andrographolide derivatives*, *Cassine xylocarpa*. Interessa ressaltar que Cloroquina, Lopinavir e Ritonavir não foram considerados como adequados ao tratamento de COVID-19, carecendo de estudos adicionais. Nota-se que o estudo não promoveu análises clínicas, o que é determinante para verificar a eficácia e segurança dos compostos selecionados.[23]

QUALIDADE METODOLÓGICA

Não existem métodos para averiguar a qualidade metodológica de estudos *in silico*. Contudo, uma análise crítica permite inferir que o estudo foi conduzido de maneira criteriosa e verificando a efetividade de vários medicamentos atualmente pesquisados para o combate a COVID-19. O artigo é bem situado nas discussões atuais sobre o problema e pode contribuir para futuros estudos clínicos de compostos com ação sobre o SARS-CoV-2

DIVERSAS TECNOLOGIAS

REVISÃO NARRATIVA \ *TURQUIA*

Estudo revisa a ação de agentes que estão sendo usados contra a COVID-19. São eles: (Hidroxi) Cloroquina, Lopinavir/Ritonavir, Favipiravir, Remdesivir, Nitazoxanida e Ivermectina. Sobre a eficácia desses medicamentos são feitas as seguintes ponderações: (Hidroxi)Cloroquina: dados insuficientes sobre sua eficácia, pode causar arritmias, QTc longo, e outras toxicidades cardíacas. Não é provado ser seguro a pacientes e a interpretação enviesada da produção científica a respeito do uso deste medicamento pode gerar sérios riscos. 1) Favipiravir: estudos clínicos desenvolvidos não são conclusivos a respeito de sua eficácia. 2) Remdesivir: demonstrou resultados positivos (melhora de 68% de pacientes em uma coorte) em tratamento compassivo, porém a ausência de placebo no estudo dificulta a interpretação dos dados. 3) Lopinavir/ritonavir: dados conflitantes dificultam o entendimento da eficácia do medicamento em pacientes com COVID-19. 4) Nitazoxanida: tem apresentado resultados animadores em estudos *in vitro*. No entanto carece de investigações clínicas. 5) Ivermectina: medicamento é foco de estudo clínico de fase 3 contra o vírus da dengue, aparentando ser um medicamento seguro. O medicamento foi testado *in vitro* contra SARS-CoV-2, demonstrando eficácia na diminuição de RNA viral. A continuidade de estudos *in vitro, in vivo* e ensaios clínicos são determinantes para verificar sua segurança e eficácia.[24]

QUALIDADE METODOLÓGICA

Não existem métodos para averiguar a qualidade metodológica de revisões narrativas. Contudo, uma leitura crítica confirma que o estudo é bem situado nas discussões atuais sobre o tema, al[em de trazer críticas e fragilidades dos estudos analisados, demonstrando um panorama realista sobre drogas potenciais para o combate à COVID-19

AMIODARONA

ARTIGO DE OPINIÃO \ ITÁLIA

Após descreverem brevemente os mecanismos de replicação e patogênese do SARS-COV-2, os autores sugerem o uso do antiarrítmico amiodarona para o tratamento da COVID-19. A sugestão é baseada no fato da amiodarona ter inibido, *in vitro*, a entrada e a disseminação do vírus Ebola (EBOV) em culturas celulares. Em ensaios *in vivo*, embora a amiodarona tenha aumentado a sobrevivência de camundongos infectados com EBOV, esse efeito não foi muito reprodutível. Os autores sugerem a avaliação do potencial terapêutico da amiodarona contra o SARS-COV-2, em culturas de células e modelos animais, seguido de sua avaliação clínica em pacientes com baixas cargas virais, visto que esse fármaco parece não apresentar efeito antiviral potente, podendo ser mais eficaz no início da infecção.[25]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *JBI Critical Appraisal Checklist for Text and Opinion Papers*, houve 04/06 critérios atendidos, indicando qualidade metodológica moderada. As opiniões se baseiam em poucas referências científicas e não houve um processo analítico dessas referências que apoie a opinião emitida pelos autores. Em adição, as referências que apoiam a sugestão dos autores é baseada em estudos sobre o vírus Ebola, e não sobre o SARS-COV-2.

HEPARINA + NAFAMOSTAT

ARTIGO DE OPINIÃO \ JAPÃO

Baseados nos estudo de Tang, et al. (2020) sobre um possível efeito benéfico da heparina de baixo peso molecular em pacientes com COVID-19, os autores sugerem o uso combinado da heparina com o nafamostat (NF), um inibidor sintético da serina protease, que, além de possuir efeito anticoagulante de ação curta, também possui algumas propriedades antivirais. Segundo os autores, o NF possui ação anticoagulante mais fracas em comparação com suas ações antifibrinolíticas. Dessa forma, a associação de NF com heparina pode compensar esta desvantagem, e aumentar ainda mais os efeitos positivos dos anticoagulantes numa possível terapia contra a COVID-19. Ressaltam, por fim, que futuras investigações devem ser conduzidas.[26]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *JBI Critical Appraisal Checklist for Text and Opinion Papers*, houve 05/06 critérios atendidos, indicando boa qualidade metodológica. Contudo, as opiniões se baseiam em poucas referências científicas e não houve um processo analítico dessas referências que apoie a opinião emitida pelos autores.

TOCILIZUMABE, SARILUMABE, SILTUXIMABE (FÁRMACOS ANTI IL-6)

ARTIGO DE OPINIÃO \ *ESTADOS UNIDOS DAS AMÉRICAS*

Em opinião conjunta, os autores filiados à Sociedade de Imunoterapia do Câncer inicialmente descrevem as indicações do tocilizumabe no manejo de condições patológicas em que a síndrome de liberação de citocinas está presente. Em seguida, relatam que, embora não existam dados randomizados atuais que mostrem definitivamente que o bloqueio de receptores de IL-6 beneficia pacientes com pneumonia induzida por COVID-19, recomendam que seja feito um esforço para maximizar a disponibilidade desses agentes, e sugerem que tais fármacos possam ser usados em protocolos de uso compassivo, disponíveis de maneira fácil e imediata. Propõem que parâmetros bioquímicos e clínicos dos pacientes sejam registrados durante essas terapias compassivas, para permitir futuras análises, e, por fim, sugerem que empresas farmacêuticas e de biotecnologia redirecionem o uso de suas instalações e aumentem a força de trabalho destinada a fabricação, a fim de aumentar a disponibilização desses medicamentos para os pacientes.[27]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *JBI Critical Appraisal Checklist for Text and Opinion Papers*, houve 05/06 critérios atendidos, indicando boa qualidade metodológica. Não houve um processo analítico dessas referências que apoie a opinião emitida pelos autores. Embora apresente referências robustas sobre o tocilizumabe, o artigo carece de informações sobre o sarilumabe e siltuximabe, que permitam uma generalização da classe anti IL-6 em um possível uso compassivo.

TOCILIZUMABE

CARTA AO EDITOR \ *ITÁLIA*

Foram descritos os resultados de três pacientes hospitalizados em um hospital terciário tratados com tocilizumabe, que apresentaram piora clínica mesmo após terem iniciado terapia antiviral. Os resultados atribuídos ao tratamento foram a rápida melhora dos sintomas respiratórios, resolução da febre e redução da proteína C reativa, além disso, nenhum evento adverso foi registrado. Os autores reforçam que seus achados foram semelhantes aos de outra série de 15 casos tratados com tocilizumabe e concluem que apesar da falta de determinação dos níveis de IL-6 para selecionar os melhores candidatos a esta terapia, o trabalho fornece mais evidências de que esta pode ser uma opção eficaz e segura no tratamento da COVID-19, e que ensaios randomizados são ainda necessários para confirmar estas descobertas.[28]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *JBI Critical Appraisal Checklist for Text and Opinion Papers*, foram atendidos 3/6 critérios, o que revela moderada qualidade metodológica. As principais limitações foram a não avaliação dos níveis de IL-6 antes de iniciar o tratamento, a não explicitação de forma clara a história natural da doença desses 2 pacientes, bem como quais medicamentos antivirais foram empregados em dois dos três casos descritos. Além disso, os argumentos foram reforçados com apenas uma outra série de 15 casos com tratamento semelhante para apoiar as conclusões.

DIVERSAS TECNOLOGIAS

REVISÃO NARRATIVA \ESTADOS UNIDOS DAS AMÉRICAS

Várias terapias tem sido utilizadas como tratamento e profilaxia da COVID-19, dentre elas plasma convalescente. Os estudos que apoiam esse uso são séries de casos ou estudos observacionais analíticos, porém existem riscos de alergia ou infecção, e não existe, no momento, produção em larga escala para uso. O remdesivir e a cloroquina (ou hidroxicloroquina) são dois medicamentos que também mostraram resultados promissores *in vitro*, mas os dados de ensaios clínicos ainda não foram divulgados. Os comunicados de imprensa sobre esses medicamentos discutiram resultados promissores. No momento, não há evidências ou consenso para iniciar essas terapias no pronto-socorro.[29]

QUALIDADE METODOLÓGICA

Embora não exista ferramenta de avaliação sobre a qualidade de revisões narrativas, pode-se considerar como uma revisão de boa qualidade metodológica. Duas grandes bases foram pesquisadas e resultados discrepantes foram relatados.

MEDICAMENTOS INIBIDORES DA ENZIMA CONVERSORA DE ANGIOTENSINA 2 (ECA2)

REVISÃO NARRATIVA \ESTADOS UNIDOS DAS AMÉRICAS

Foi realizada revisão do papel da ACE2 na fisiologia cardiovascular e na virologia do SARS-CoV-2, além da revisão de dados clínicos para informar o tratamento de pacientes com ou em risco para COVID-19, que necessitam de terapia inibidora do sistema renina-angiotensina-aldosterona (RAAS). Os autores concluíram que existem evidências clínicas e pré-clínicas limitadas aos efeitos dos inibidores do sistema RAAS na COVID-19. E por isso, indicam que não deve haver interrupção do uso de inibidor do RAAS durante a pandemia de COVID-19, de acordo com os padrões atuais de tratamento.[30]

QUALIDADE METODOLÓGICA

Embora não exista ferramenta de avaliação sobre a qualidade de revisões narrativas, em análise crítica, pode-se inferir uma boa qualidade metodológica. Vários estudos sobre o tema subsidiaram as conclusões dos autores, embora ao final, seja reforçado que mais estudos com foco no manejo clínico da COVID-19 em pacientes com doenças cardíacas e pulmonares pré-existentes são necessários.

ANTICORPOS NEUTRALIZANTES DIRECIONADOS A IL-17

CARTA AO EDITOR \ITÁLIA

Os autores comentam que vários estudos, além deste, mostraram que a IL-17 modula a inflamação, promove o recrutamento de monócitos inflamatórios, o que resulta na liberação de uma variedade de mediadores, incluindo IL-16 e diferentes citotoxinas envolvidas em doenças inflamatórias relacionadas ao pulmão, resultando em melhora do dano pulmonar. Além disso, reforçam que seria importante fortalecer esta hipótese, medindo os níveis de IL-17 em amostras de líquido de lavagem broncoalveolar e de plasma/soro de pacientes com COVID-19 com infecção leve e grave. Outros estudos em pacientes com infecção grave por SARS-CoV-2 identificaram um número alto de células Th17 circulantes, com secreção de IL-17, associadas a "tempestade de citocinas". Por isso, foi sugerido o uso Fedratinib, um inibidor de pequenas moléculas da Janus quinase 2 (JAK2), o qual seria um agente terapêutico potencial para pacientes com perfis imunológicos elevados do tipo Th17. Os achados sugerem que seria justificável testar anticorpos neutralizantes direcionados à IL-17.[31]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *JBI Critical Appraisal Checklist for Text and Opinion Papers*, foram atendidos 6/6 critérios, o que revela boa qualidade metodológica. Os argumentos dos autores foram logicamente construídos e dialogados com a literatura recente sobre o assunto. Além disso, materiais complementares foram disponibilizados, dando mais robustez as explicações.

TERAPIA ANTICOAGULANTE

ARTIGO DE OPINIÃO \ESPANHA

Nesse artigo, os autores tecem críticas ao estudo: *Anticoagulant treatment is associated with decreased mortality in severe coronavirus disease 2019 patients with coagulopathy*, de Tang N et al (2020). Segundo os autores, Tang N. et al (2020) não utilizaram as ferramentas adequadas (critérios para Coagulopatia Induzida por Sepse) para incluir pacientes com COVID-19 em estudo sobre tratamento anticoagulante, que resultou em redução das taxas de mortalidade destes pacientes. Deste modo, as inferências a respeito do desfecho do tratamento, nesse estudo, não seriam confiáveis.[32]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *JBI Critical Appraisal Checklist for Text and Opinion Papers*, 6/6 critérios foram atendidos. Esta crítica pontual dos autores enriquece a discussão a respeito das melhores escolhas da amostragem de pacientes, tratamentos utilizados e suas consequências no combate à COVID-19

SILDENAFILA

ARTIGO DE OPINIÃO \ *ITÁLIA*

Pacientes hipertensos parecem ser mais suscetíveis à COVID-19 por apresentar altos níveis de citocinas (IL-6) e baixo nível de óxido nítrico. Desta forma, tocilizumabe (anticorpo monoclonal contra o receptor da IL-6) vem sendo relatado com melhora dos resultados de pacientes com COVID-19 grave, devido a sua influência na redução da inflamação pulmonar. No entanto, a eficácia do tocilizumabe parece ser parcial, uma vez que controla apenas IL-6. Partindo dessas considerações, os autores sugerem o uso de citrato de sildenafila para aumento dos níveis de óxido nítrico. Este medicamento já foi utilizado no tratamento da fibrose pulmonar e hipertensão pulmonar arterial. Além disso, óxido nítrico inibiu a replicação de SARS-CoV-1 *in vitro*. Assim, os autores sugerem estudos com a combinação destes medicamentos para tratamento de pacientes hipertensos com COVID-19.[33]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *JBI Critical Appraisal Checklist for Text and Opinion Papers*, 5/6 critérios foram atendidos. Uma limitação do estudo é que os autores comentam que a maioria dos pacientes com COVID-19 grave são hipertensos, de acordo com dados não publicados. Outra limitação seria a evidência da elevação de óxido nítrico ter sido testada apenas contra SARS-CoV-1. Deste modo, há necessidade de estudos desta terapia combinada no tratamento da COVID-19.

AZITROMICINA

REVISÃO NARRATIVA \ *ESTADOS UNIDOS DAS AMÉRICAS*

Este artigo de revisão avalia os principais dados publicados com a azitromicina (AZ), referentes à sua atividade antiviral *in vitro*, e seus possíveis mecanismos de ação antiviral. Traz ainda dados de estudos clínicos conduzidos em uma variedade de infecções virais, que poderão ser úteis em futuros projetos de estudos controlados. Os autores destacam que existem evidências *in vitro* que sugerem propriedades antivirais da AZ, incluindo atividade contra SARS-CoV-2, em concentrações fisiologicamente atingíveis com doses usadas para tratar infecções bacterianas no pulmão. Contudo, nos estudos em pacientes com COVID-19, que se concentram principalmente na carga viral como desfecho, a avaliação detalhada dos resultados clínicos (antivirais) da AZ administrada sozinha, ou em associação com cloroquina e hidroxicloroquina, ainda não foi relatada. Evidências confirmatórias, a partir de ensaios clínicos randomizados, são essenciais para entender o papel da AZ no tratamento da COVID-19.[34]

QUALIDADE METODOLÓGICA

Não existe ferramenta para avaliação da qualidade metodológica de revisões narrativas. O artigo apresenta extensa revisão da bibliografia, contudo não menciona a metodologia utilizada para selecionar os estudos incluídos (bases de dados, palavras-chave, etc.). Os dados de farmacologia clínica, segurança e eficácia relatados no artigo foram obtidos a partir de estudos conduzidos em pacientes com malária, dada a escassez de informações sobre a AZ em pacientes com COVID-19. Em relação aos conflitos de interesse, ressalta-se que os autores do presente artigo trabalham no setor de Pesquisa e Desenvolvimento Global da Pfizer, financiadora desse estudo, e produtora do medicamento Zitromax (azitromicina).

SISTEMA RENINA-ANGIOTENSINA

ARTIGO DE OPINIÃO \ *HOLANDA*

A Agência Europeia de Medicamentos (EMA) esclarece que nenhuma evidência clínica ou epidemiológica estabeleceu que o tratamento com inibidores da enzima de conversão da angiotensina (IECA) ou antagonistas do receptor da angiotensina II (AIIRA) podem piorar o estado clínico de pacientes com COVID-19. Deste modo, a Agência recomenda que os pacientes não interrompam os tratamentos já iniciados com IECA e AIIRA.[35]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *JBI Critical Appraisal Checklist for Text and Opinion Papers*, 6/6 critérios foram atendidos. Excelente recomendação da EMA. A interrupção de um determinado tratamento só pode ser feita mediante dados robustos que comprovem malefícios à saúde do paciente

IECA E BRA

ARTIGO DE OPINIÃO \ *SUÍÇA*

Trata-se de um editorial que discute que a COVID-19 impõe uma carga dupla a pessoas com doença cardiovascular (DCV), uma vez que entrada do SARS-CoV-2 é via receptor da enzima conversora de angiotensina 2 (ECA2), um componente do sistema renina-angiotensina (SRA). Os autores mencionam que infecção por SARS-CoV-2 produz inativação da ECA2, impedindo a conversão da antiogensina 2 (Ang-II), o que poderia explicar em parte as manifestações cardiovasculares e respiratórias da COVID-19. Após uma diminuição na ECA2, há um aumento na Ang-II que tem ação vasoativa, proliferativa e profibrótica levando a danos cardiopulmonares por meio de alterações hemodinâmicas, como hipertensão pulmonar e edema intersticial, seguidas por insuficiência respiratória nos casos mais graves. Além disso, comentam que o uso da ECA2 solúvel seria uma possibilidade de tratamento, porém ensaios clínicos de fase 1 e 2 não se mostraram promissores, defendendo portanto o redirecionamento de tratamentos existentes como uma estratégia de curto prazo potencialmente importante para o tratamento da COVID-19. É mencionada a importância do acompanhamento de pessoas com DCV e, caso seja comprovada uma ação protetora em pacientes com DCV/COVID-19, os inibidores do SRA poderiam se tornar um tratamento padrão para outros pacientes com COVID-19, já que inibidores da ECA (IECA) e bloqueadores de receptores da angiotensina (BRA), são seguros e eficazes no tratamento de pacientes com DCV. Os autores defendem o uso desses medicamentos para neutralizar os efeitos da falta de função da ECA2 na COVID-19, sobretudo pela recomendação de não suspensão desses medicamentos pelas sociedades médicas. Contudo, reconhecem que estudos pré-clínicos e clínicos demonstraram que a expressão do receptor da ECA2 é supra-regulada em pacientes sob tratamento com IECA/BRA e que um aumento na disponibilidade de receptores pode facilitar a replicação do SARS-CoV-2; portanto, essa abordagem farmacológica pode não ser útil no tratamento do COVID-19.[36]

MINISTÉRIO DA SAÚDE - SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA - COORDENAÇÃO DE EVIDÊNCIAS E INFORMAÇÕES ESTRATÉGICAS PARA GESTÃO EM SAÚDE
Esplanada dos Ministérios. Bloco G. Ed. Sede, Sobreloja | CEP: 70.058-900 - Brasília – DF | (61) 3315-8972

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *JBI Critical Appraisal Checklist for Text and Opinion Papers*, 4/6 critérios foram atendidos, caracterizando-se com boa qualidade metodológica. Como principal limitação, os próprios autores mencionam que a causa da mortalidade aumentada em pacientes com DCV ainda não está bem esclarecida, que não se sabe se o uso de IECA/BRA pode aumentar a replicação do SARS-CoV-2 e aumentar a gravidade da COVID-19 e se esses medicamentos poderiam ser usados em todos os pacientes com COVID-19. Em suma, os próprios autores reconhecem que são necessários estudos observacionais para esclarecer essas lacunas.

DIVERSAS TECNOLOGIAS

ARTIGO DE OPINIÃO \ *ESTADOS UNIDOS DAS AMÉRICAS*

Trata-se de um artigo de opinião, no qual os autores discorrem sobre a autorização de uso emergencial (AUE) de alguns medicamentos mediante situações de surto de doenças, epidemias e pandemias. Discorrem que a AUE e a intensa pressão política leva ao desenvolvimento de ensaios clínicos mal conduzidos, muitas vezes com protocolos desaconselhados e descontrolados, com tratamentos não comprovados e que, nesse contexto, a recente emissão da AUE para a cloroquina/ hidroxicloroquina, em meio a pressões políticas e com evidências escassas e conflitantes, deve ser motivo de grande preocupação. Relembram a primeira epidemia de Ebola, que concedeu a AUE a alguns medicamentos, cujos ensaios clínicos foram descontinuados e que não trouxeram resultados palpáveis sobre a eficácia do tratamento frente a outras terapias. Reforçam que a concessão da AUE leva a uma enxurrada de solicitações para outras terapias e que a falta de resultados de ensaios clínicos e a pressão política leva a adoção de práticas não regulamentadas. Posto isso, comentam que quanto mais eficaz um medicamento, mais rapidamente os resultados benéficos se tornam aparentes e que atualmente pelo menos 10 estudos chineses estão testando ou cloroquina ou hidroxicloroquina, mas os estudos relatados até o momento são com tamanho amostral pequeno ou forneceram resultados conflitantes. Comentam que no caso da COVID-19, assim como de qualquer outra epidemia, é importante otimizar os tratamentos que já existem, incluindo cuidados críticos de suporte. Por fim, consideram como fundamental proteger a integridade e a confiança pública nas agências científicas e reguladoras para que a população em geral aceite e confie nos tratamentos propostos.[37]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *JBI Critical Appraisal Checklist for Text and Opinion Papers*, 4/6 critérios foram atendidos, caracterizando-se com boa qualidade metodológica. Como principal limitação, o artigo se refere sobretudo à realidade regulatória dos EUA, defendendo sobretudo o papel do FDA em sustentar posições que mantenham a confiança da população na instituição. Contudo, a reflexão sobre o uso de tratamentos sem a devida condução de estudos clínicos randomizados pode ser aplicada à realidade brasileira.

MEDICAMENTOS CORTICOSTEROIDES E ANTIRREUMÁTICOS

ARTIGO DE OPINIÃO \ *CHINA/ ESTADOS UNIDOS DAS AMÉRICAS*

Artigo de opinião discute que a infecção por SARS-CoV-2 em pacientes com doenças reumáticas (DR). Uma vez que as evidências sugerem que um subgrupo de pacientes com COVID-19 grave pode ter a síndrome de tempestade de citocinas, a situação imunocomprometida de pacientes com DR pode impedir a síndrome da tempestade de citocinas induzida pelo SARS-CoV-2 . Os autores fizeram uma análise com dados disponíveis do transcriptoma de pacientes com artrite reumatoide, em modelos de camundongos, bem como em células humanas *in vitro*, que mostrou que glicocorticoides (prednisona, metilprednisolona e dexametasona) e alguns medicamentos anti-reumáticos (tocilizumabe, metotrexato, hidroxicloroquina, tofacitinibe, azatioprina e outros) poderiam suprimir o perfil de citocinas inflamatórias. Portanto, esses agentes imunossupressores provavelmente poderiam reduzir a tempestade de citocinas induzida pela COVID-19 em pacientes com DR, por inibição da expressão gênica de citocinas inflamatórias.[38]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *JBI Critical Appraisal Checklist for Text and Opinion Papers*, 4/6 critérios foram atendidos, caracterizando-se com boa qualidade metodológica. Apesar de trazer dados relevantes sobre complicações da COVID-19 e possíveis tratamentos com medicamentos anti-reumáticos, os autores reconhecem que ainda não existem dados sobre a COVID-19 em pacientes com DR em uso de imunossupressores. Todas as análises foram feitas com dados de transcriptomas e RNAseq, dificultando a extrapolação desses resultados para a população em geral.

INTERFERON LAMBDA

REVISÃO NARRATIVA \ *ESTADOS UNIDOS DAS AMÉRICAS*

Estudos *in vitro* sugerem que o SARS-CoV-2 induz expressão muito fraca de interferons nas células infectadas e, a partir dessa ausência de produção de IFN, torna-se difícil a atuação da resposta imune inata precoce à infecção por esse vírus. A partir disso, surge a hipótese de que o uso de IFN exógeno possa estimular a imunidade no tratamento da infecção por SARS-CoV-2. Ainda não há dados sobre o tratamento da infecção por SARS-CoV-2 com IFN- λ, no entanto, existem dados relevantes sobre SARS-CoV-1 e MERS-CoV. Quando se compara o uso de interferon IFN-β com lopinavir/ ritonavir, como vem sendo usado em estudos clínicos atuais, os efeitos adversos são notavelmente mais baixos com o IFN-λ1 peguilado. Os autores sugerem como resposta rápida para essa doença, a partir da realização de estudos pré-clínicos, o uso de IFN-λ1 como tratamento em estágio inicial da doença, reduzindo a gravidade e o risco de transmissão de SARS-CoV-2. No caso de possíveis ensaios clínicos de IFN-λ1 peguilado para o tratamento da COVID-19 avançada, deve ser realizado o monitoramento cuidadoso do estado inflamatório dos pacientes.[39]

QUALIDADE METODOLÓGICA

Não há instrumentos para avaliar a qualidade metodológica de revisões narrativas. Nesse estudo, os autores trazem dados de estudos *in vitro* e *in vivo* para o SARS-CoV-1 e tratamento de doença severa por MERS-CoV. Além disso, descrevem sobre um estudo clínico com o uso de o IFN-λ1 peguilado de fase II e fase III de pacientes com infecção pelo vírus da hepatite C e com a ocorrência de poucos eventos adversos. Embora os dados desses estudos sejam importantes para os estudos clínicos em pacientes com SARS-CoV-2, os estudos com pacientes com a COVID-19 devem ser realizados a fim de definir a eficácia e segurança do IFN-λ1 na fisiopatologia da COVID-19.

BLOQUEADOR DO SISTEMA RENINA-ANGIOSTENINA

REVISÃO NARRATIVA \ÍNDIA

O estudo revisa o desfecho de pacientes com COVID-19 e comorbidades (hipertensão, diabetes, doenças cardiovasculares, doença pulmonar crônica, etc.) e sua relação com o uso de bloqueadores do sistema renina-angiostenina. Mostra resultados contraditórios dos desfecho (cura ou óbito) de pacientes com COVID-19 e que fizeram uso de medicamentos inibidores da enzima conversora da angiostenina e bloqueadores de receptores da angiostenina. Tendo em vista que a comunidade científica ainda não tem evidências conclusivas, e segundo as recomendações de uma série de sociedades científicas, os autores recomendam que pacientes hipertensos e com doenças cardiovasculares acometidos por COVID-19 não devem interromper o uso desses medicamentos.[40]

QUALIDADE METODOLÓGICA

Não há instrumentos para avaliar a qualidade metodológica de revisões narrativas. No entanto, percebe-se que o estudo não se preocupa em descrever as fragilidades e possíveis problemas das publicações analisadas. Outro fator que limita a robustez do estudo, é que apenas uma base de dados foi consultada, PubMed.

MEDICAMENTOS ANTICOAGULANTES

ARTIGO DE OPINIÃO \ITÁLIA

Um número significativo de pacientes tratados com antagonistas de vitamina K (VKA: varfarina ou acenocoumarol) ou anticoagulantes orais diretos (DOAC: dabigatrana, apixabana, rivaroxabana, e edoxabana) têm sido hospitalizados com COVID-19. Pacientes hospitalizados com COVID-19 são tratados com múltiplas drogas, como as terapias antivirais (lopinavir/ ritonavir, darunavir), as quais interagem fortemente com os anticoagulantes orais. Essa interação expõe os pacientes a um aumento significativo na concentração plasmática dos anticoagulantes. As múltiplas interações farmacológicas, além das alterações metabólicas induzidas na doença aguda, podem causar efeitos anticoagulantes imprevisíveis e instáveis, o que pode expor os pacientes ao risco de sangramento incontrolado ou complicações trombóticas. Dessa maneira, os autores do artigo sugerem substituir as terapias anticoagulantes orais (VKA e DOAC) com heparina de baixo peso molecular parenteral ou heparina

não fracionada para evitar os riscos de tratamento em excesso ou deficiente. O artigo também traz outras recomendações de pacientes com essas particularidades.[41]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *JBI Critical Appraisal Checklist for Text and Opinion Papers*, 6/6 critérios foram atendidos, o que indica boa qualidade metodológica. Trata-se de uma recomendação de especialistas na área, bem fundamentada na literatura, buscando a segurança de pacientes em uso de anticoagulantes, que venham a ser infectados por SARS-CoV-2.

ANTIAGREGANTES PLAQUETÁRIOS

REVISÃO NARRATIVA \ *CHINA*

Os autores alertam para a segurança da terapia antiplaquetária dupla (DAPT) em complicações hemorrágicas em pacientes que passaram por intervenções coronárias percutâneas e infecção por SARS-CoV-2, especialmente no risco de hemorragia alveolar difusa (DAH). De forma geral, as características patológicas e clínicas de COVID-19 são ligadas ao alto risco para coagulação intravascular disseminada (DIC) e propensão a hemorragia alveolar difusa (DAH). Em seguida, os autores fazem uma série de considerações sobre as possíveis complicações cardiovasculares na síndrome respiratória aguda grave, ponderando o momento da administração de anti-agregante plaquetários, a escolha dos inibidores orais de P2Y12 (ticagrelor seria o de escolha) e a contagem de plaquetas circulantes (trombocitopenia como preditor de priora clínica). Dessa forma, a recomendação dos autores é observar preditores para identificar pacientes que se beneficiariam com a administração precoce de heparina de baixo peso molecular ou com a descontinuação do antagonista de P2Y12, devido a trombocitopenia clinicamente significativa. Atualmente, os médicos precisam estar cientes dos prós e contras da terapia antiplaquetária em pacientes complicados pela COVID-19.[42]

QUALIDADE METODOLÓGICA

Não existem ferramentas para avaliação metodológica de revisões narrativas. Os autores trazem alertas para o manejo de pacientes de uma população específica. Ainda assim, a revisão é relevante para discutir complicações hemorrágicas nesses pacientes, e é aparentemente isenta de interesses comerciais. Dessa forma, é uma revisão narrativa que também traz a opinião de especialistas.

DIVERSAS TECNOLOGIAS

REVISÃO NARRATIVA \ *TURQUIA*

Estudo revisa a ação de agentes que estão sendo usados contra a COVID-19. São eles: (Hidroxi) Cloroquina, Lopinavir/Ritonavir, Favipiravir, Remdesivir, Nitazoxanida e Ivermectina. Sobre a eficácia desses medicamentos são feitas as seguintes ponderações: (Hidroxi)Cloroquina: dados insuficientes sobre sua eficácia, pode causar arritmias, QTc longo, e outras toxicidades cardíacas. Não é provado

MINISTÉRIO DA SAÚDE - SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA - COORDENAÇÃO DE EVIDÊNCIAS E INFORMAÇÕES ESTRATÉGICAS PARA GESTÃO EM SAÚDE
Esplanada dos Ministérios. Bloco G. Ed. Sede. Sobreloja | CEP: 70.058-900 - Brasília – DF | (61) 3315-8972

ser seguro a pacientes e a interpretação enviesada da produção científica a respeito do uso deste medicamento pode gerar sérios riscos. 1) Favipiravir: estudos clínicos desenvolvidos não são conclusivos a respeito de sua eficácia. 2) Remdesivir: demonstrou resultados positivos (melhora de 68% de pacientes em uma coorte) em tratamento compassivo, porém a ausência de placebo no estudo dificulta a interpretação dos dados. 3) Lopinavir/ritonavir: dados conflitantes dificultam o entendimento da eficácia do medicamento em pacientes com COVID-19. 4) Nitazoxanida: tem apresentado resultados animadores em estudos *in vitro*. No entanto carece de investigações clínicas. 5) Ivermectina: medicamento é foco de estudo clínico de fase 3 contra o vírus da dengue, aparentando ser um medicamento seguro. O medicamento foi testado *in vitro* contra SARS-CoV-2, demonstrando eficácia na diminuição de RNA viral. A continuidade de estudos *in vitro*, *in vivo* e ensaios clínicos são determinantes para verificar sua segurança e eficácia.[24]

QUALIDADE METODOLÓGICA

Não existem métodos para averiguar a qualidade metodológica de revisões narrativas. Contudo, uma leitura crítica confirma que o estudo é bem situado nas discussões atuais sobre o tema, al[em de trazer críticas e fragilidades dos estudos analisados, demonstrando um panorama realista sobre drogas potenciais para o combate à COVID-19

REFERÊNCIAS

1. Gautret P, *et al*. **Clinical and microbiological effect of a combination of hydroxychloroquine and azithromycin in 80 COVID-19 patients with at least a six-day follow up: a pilot observational study**. Travel Medicine and Infectious Disease (2020). PII: S1477-8939(20)30131-9. DOI: https://doi.org/10.1016/j.tmaid.2020.101663. Reference: TMAID 101663
2. Sarma P, Kaur H, Kumar H, Mahendru D, Avti P, Bhattacharyya A, et al. Virological and Clinical Cure in Covid-19 Patients Treated with Hydroxychloroquine: A Systematic Review and Meta-Analysis. J Med Virol. 2020 Apr 16;. doi: 10.1002/jmv.25898. [Epub ahead of print] Review.
3. Mitra RL, Greenstein SA, Epstein LM. An algorithm for managing QT prolongation in coronavirus disease 2019 (COVID-19) patients treated with either chloroquine or hydroxychloroquine in conjunction with azithromycin: Possible benefits of intravenous lidocaine. HeartRhythm Case Reports [Internet]. [citado 19 de abril de 2020]; Disponível em: https://doi.org/10.1016/j.hrcr.2020.03.016
4. Principi N & Esposito S. Chloroquine or hydroxychloroquine for prophylaxis of COVID-19. (2020) Lancet Infect Dis 2020. https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30296-6
5. Rathi S, Ish P, Kalantri A, Kalantri S. Hydroxychloroquine prophylaxis for COVID-19 contacts in India. (2020) Lancet Infect Dis 2020. https://doi.org/10.1016/ S1473-3099(20)30313-3
6. Sinha N, Balayla G. Hydroxychloroquine and covid-19. Postgrad Med J [Internet]. 2020;1–6. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32296259%0Ahttp://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=PMC7158785
7. Pilotto A, Odolini S, Masciocchi S, Comelli A, et al. Steroid-responsive severe encephalopathy in SARS-CoV-2 infection. medRxiv preprint doi: https://doi.org/10.1101/2020.04.12.20062646
8. Zhou W, Liu Y, Tian D, Wang C, Wang S, Cheng J, et al. Potential benefits of precise corticosteroids therapy for severe 2019-nCoV pneumonia. Signal Transduct Target Ther. 2020;5:18. doi: 10.1038/s41392-020-0127-9. eCollection 2020.
9. Ford N, Vitoria M, Rangaraj A, Norris SL, Calmy AC, Doherty M. Systematic review of the efficacy and safety of antiretroviral drugs against SARS, MERS or COVID-19: initial assessment. Journal of the International AIDS Society 2020, 23:e25489. Doi: https://doi.org/10.1002/jia2.25489
10. Shi X, Lu Y, Li R, Tang Y, Shi N, Song F, et al. Evaluation of Antiviral Therapies for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Pneumonia in Shanghai, China. J Med Virol. 2020 Apr 16;. doi: 10.1002/jmv.25893. [Epub ahead of print]
11. Ye, M., Fu, D., Ren, Y., Wang, F., Wang, D., Zhang, F., et al. Treatment with convalescent plasma for COVID-19 patients in Wuhan, China. (2020) J Med Virol. doi:10.1002/jmv.25882
12. Shi H, Zhou C, He P, Huang S, Duan Y, Wang X, et al. Successful treatment of plasma exchange followed by intravenous immunogloblin in a critically ill patient with 2019 novel coronavirus infection. Int J Antimicrob Agents [Internet]. 2020;105974. Available from: https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2020.105974
13. Atri D, Siddiqi HK, Lang J, Nauffal V, Morrow DA, Bohula EA. COVID-19 for the Cardiologist: A Current Review of the Virology, Clinical Epidemiology, Cardiac and Other Clinical Manifestations and Potential Therapeutic Strategies, JACC: Basic to Translational Science (2020), doi: https://doi.org/10.1016/j.jacbts.2020.04.002.
14. Ella KM & Mohan VK. Coronavirus Vaccines: Light at the End of the Tunnel. Indian Pediatrics.PII:

S097475591600163. April 15, 2020 [E-PUB AHEAD OF PRINT]

15. Fu B, Xu X, Wei H. Why tocilizumab could be an efective treatment for severe COVID-19? J Transl Med (2020) 18:164. Doi: https://doi.org/10.1186/s12967-020-02339-3
16. Ge H, Wang X, Yuan X, Xiao G, Wang C, Deng T, et al. The epidemiology and clinical information about COVID-19. European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases. https://doi.org/10.1007/s10096-020-03874-z
17. Ho LTF, Chan KKH, Chung VCH, Leung TH. Highlights of traditional Chinese medicine frontline expert advice in the China national guideline for COVID-19. Eur J Integr Med. 2020 Apr 3:101116. doi: 10.1016/j.eujim.2020.101116.
18. Janda KD & Iadarola MJ. Standing out from the crowd in treating COVID-19. Medicine in Drug Discovery (2020), https://doi.org/10.1016/j.medidd.2020.100034
19. LaCourse SM, John-Stewart G, Adams Waldorf KM. Importance of inclusion of pregnant and breastfeeding women in COVID-19 therapeutic trials. Clin Infect Dis. 2020 Apr 15. pii: ciaa444. doi: 10.1093/cid/ciaa444.
20. Liao J, Way G, Madahar V. Target Virus or Target Ourselves for COVID-19 Drugs Discovery?-Lessons learned from anti-influenzas virus therapies. Med Drug Discov. 13 de abril de 2020;100037–100037.
21. Momekov G, Momekova D. Ivermectin as a potential COVID-19 treatment from the pharmacokinetic point of view. medRxiv. 1o de janeiro de 2020;2020.04.11.20061804. Livia Artigo de opinião Ivermectina
22. Tang B, Li S, Xiong Y, Tian M, Yu J, Xu L, et al. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Pneumonia in a Hemodialysis Patient. Kidney Med. 2020 Mar 12;. doi: 10.1016/j.xkme.2020.03.001. [Epub ahead of print]
23. Tu YF, Chien CS, Yarmishyn AA, Lin YY, Luo YH, Lin YT, et al. A Review of SARS-CoV-2 and the Ongoing Clinical Trials. Int J Mol Sci [Internet]. 2020;21(2657). Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32290293
24. Wu C, Liu Y, Yang Y, Zhang P, Zhong W, Wang Y, et al. Analysis of therapeutic targets for SARS-CoV-2 and discovery of potential drugs by computational methods. Acta Pharm Sin B [Internet]. 2020; Available from: https://doi.org/10.1016/j.apsb.2020.02.008
25. Şimşek-Yavuz S, Ünal S. Antiviral treatment of COVID-19. Turkish J Med Sci. 2020; https://doi.org/10.3906/sag-2004-145
26. Aimo A, Baritussio A, Emdin M, Tascini C. Amiodarone as a possible therapy for coronavirus infection. European Journal of Preventive Cardiology 0(0) 1–3. The European Society of Cardiology, 2020. DOI: 10.1177/2047487320919233
27. Asakura H, Ogawa H. Potential of Heparin and Nafamostat Combination Therapy for COVID-19. Doi: 10.1111/JTH.14858
28. Ascierto PA, Fox B, Urba W, et al. Insights from immuno-oncology: the Society for Immunotherapy of Cancer Statement on access to IL-6-targeting therapies for COVID-19. J Immunother Cancer 2020;8:e000878. doi:10.1136/jitc-2020-000878
29. “Di Giambenedetto S, Ciccullo A, Borghetti A, Gambassi G, Landi F, Visconti E, et al. Off-label Use of Tocilizumab in Patients with SARS-CoV-2 Infection. Journal of Medical Virology [Internet]. 16 de abril de 2020 [citado 19 de abril de 2020];n/a(n/a). Disponível em: https://doi.org/10.1002/jmv.25897
30. Brown C, Noble J, Coralic Z. Brief Summary of Potential SARS-CoV-2 Prophylactic and Treatment

Drugs in the Emergency Department. Western Journal of Emergency Medicine. 31 de março de 2020;21.

31. Buckley LF, Cheng JWM, Desai A. Cardiovascular Pharmacology in the Time of COVID-19: A Focus on Angiotensin Converting Enzyme 2. Journal of Cardiovascular Pharmacology [Internet]. 9000;Publish Ahead of Print. Disponível em: https://journals.lww.com/cardiovascularpharm/Fulltext/9000/Cardiovascular_Pharmacology_in_the_Time_of.98409.aspx
32. Casillo GM, Mansour AA, Raucci F, Saviano A, Mascolo N, Jilani Iqbal A, et al. Could IL-17 represent a new therapeutic target for the treatment and/or management of COVID-19-related respiratory syndrome? Pharmacological Research. 14 de abril de 2020;104791.
33. Coto-Hernández R, Ruano MTF. Reply to Anticoagulant treatment is associated with decreased mortality in severe
34. coronavirus disease 2019 patients with coagulopathy. J Thromb Haemost. 2020 Apr 17. doi: 10.1111/jth.14852
35. Dal Moro F, Livi U. Any possible role of phosphodiesterase type 5 inhibitors in the treatment of severe COVID19
36. infections? A lesson from urology. Clinical immunology 214 (2020) 108414. https://doi.org/10.1016/j.clim.2020.108414"
37. Damle B, Vourvahis M, Wang E, Leaney J, Corrigan B. Clinical Pharmacology Perspectives on the Antiviral Activity of Azithromycin and Use in COVID-19. Doi: 10.1002/CPT.1857
38. The European Medicines Agency (EMA). EMA advice on renin-angiotensin system medicines during covid-19 pandemic. DTB select. 10.1136/dtb.2020.000026. DOI: 10.1136/dtb.2020.000026
39. Gonzalez-Jaramillo N, Low N, Franco OH. The double burden of disease of COVID-19 in cardiovascular patients: overlapping conditions could lead to overlapping treatments. Eur J Epidemiol. 2020 Apr 15. doi: 10.1007/s10654-020-00628-1.
40. Goodman JL, Borio L. Finding Effective Treatments for COVID-19: Scientific Integrity and Public Confidence in a Time of Crisis. JAMA. 2020 Apr 16. doi: 10.1001/jama.2020.6434.
41. Lu C, Li S, Liu Y. Role of immunosuppressive therapy in rheumatic diseases concurrent with covid-19. Ann Rheum Dis. 2020 Apr 15. pii: annrheumdis-2020-217460. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-217460.
42. O'Brien TR, Thomas DL, Jackson SS, Prokunina-Olsson L, Donnelly RP, Hartmann R. Weak Induction of Interferon Expression by SARS-CoV-2 Supports Clinical Trials of Interferon Lambda to Treat Early COVID-19. Clin Infect Dis. 2020 Apr 17;. doi: 10.1093/cid/ciaa453. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 32301957.
43. Singh AK, Gupta R, Misra A. Comorbidities in COVID-19: Outcomes in hypertensive cohort and controversies with renin angiotensin system blockers. Diabetes Metab Syndr [Internet]. 2020;14(4):283–7. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32283499%0Ahttp://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=PMC7144598
44. Testa S, Paoletti O, Giorgi-Pierfranceschi M, Pan A. Switch from oral anticoagulants to parenteral heparin in SARS-CoV-2 hospitalized patients. Intern Emerg Med. 2020 Apr 15;. doi: 10.1007/s11739-020-02331-1. [Epub ahead of print]
45. Zhou X, Li Y, Yang Q. Antiplatelet Therapy Following Percutaneous Coronary Intervention in Patients Complicated by COVID-19: Implications from Clinical Features to Pathological Findings. Circulation. 2020 Apr 16;. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.046988. [Epub ahead of print]

CITAÇÃO

BRASIL. Departamento de Ciência e Tecnologia. Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde. Ministério da Saúde. **Informe Diário de Evidências – COVID-19 (20 de abril de 2020)**. 2020.

ORGANIZADORES

Equipe técnica: Cecilia Menezes Farinasso; Douglas de Almeida Rocha; Felipe Nunes Bonifácio; Gabriel Antônio Rezende de Paula; Glícia Pinheiro Bezerra; Junia Carolina Rebelo Dos Santos Silva; Leonardo Ferreira Machado; Livia Carla Vinhal Frutuoso.

Coordenadora de Evidências e Informações Estratégicas em Gestão em Saúde: Daniela Fortunato Rego.

Diretora de Ciência e Tecnologia: Camile Giaretta Sachetti.

Apêndice 1: Protocolos de ensaios clínicos registrados em 17/04/2020 na base *ClinicalTrials.gov*.

Nº	Nº DE REGISTRO/PAÍS	CLASSE TERAPÊUTICA	INTERVENÇÃO (GRUPOS)	CONTROLE	STATUS	DATA DE REGISTRO	FINANCIAMENTO
1	NCT04351347	NCT04351347 / Egito	Antimalárico; Antiparasitário	Cloroquina + nitazoxamina; Cloroquina + ivermectina	Ainda não recrutando	16/04/2020	Azidus Brasil
2	NCT04351620	NCT04351620 / EUA	Antimalárico	Hidroxicloroquina	Ainda não recrutando	16/04/2020	Abderrahmane Mami Hospital
3	NCT04351191	NCT04351191 / Paquistão	Antimalárico	Hidroxicloroquina; cloroquina	Ainda não recrutando	16/04/2020	Hamad Medical Corporation
4	NCT04351919	NCT04351919 / Tunisia	Antimalárico; Antibiótico sistêmico simples	Hidroxicloroquina; azitromicina	Recrutando	16/04/2020	-
5	NCT04351516	NCT04351516 / Alemanha	Antimalárico	Hidroxicloroquina	Ainda não recrutando	16/04/2020	Hamilton Health Sciences Corporation
6	NCT04350450	NCT04350450 / EUA	Antimalárico	Hidroxicloroquina como profilaxia	Ainda não recrutando	16/04/2020	Ain Shams University
7	NCT04350671	NCT04350671 / Irã	Imunomodulador; antivirótico; antimalárico	Interferon-β 1a + Lopinavir / Ritonavir + Hidroxicloroquina	Ainda não recrutando	16/04/2020	Azidus Brasil
8	NCT04350684	NCT04350684 / Irã	Antiviral; Imunomodulador; antivirótico; antimalárico	Umifenovir + Interferon-β 1a + Lopinavir / Ritonavir + Hidroxicloroquina	Incrição por convite	16/04/2020	Hope Biosciences Stem Cell Research Foundation
9	NCT04350281	NCT04350281 / Hong Kong	Imunomodulador; Antimalárico	Interferon β-1b + Hidroxicloroquina	Ainda não recrutando	16/04/2020	Hope Biosciences

MINISTÉRIO DA SAÚDE - SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA - COORDENAÇÃO DE EVIDÊNCIAS E INFORMAÇÕES ESTRATÉGICAS PARA GESTÃO EM SAÚDE
Esplanada dos Ministérios. Bloco G. Ed. Sede, Sobreloja | CEP: 70.058-900 - Brasília – DF | (61) 3315-8972

Apêndice 1: Protocolos de ensaios clínicos registrados em 17/04/2020 na base *ClinicalTrials.gov*.

Nº	Nº DE REGISTRO/PAÍS	CLASSE TERAPÊUTICA	INTERVENÇÃO (GRUPOS)	CONTROLE	STATUS	DATA DE REGISTRO	FINANCIAMENTO
10	NCT04351724	NCT04351724 / áustria	Antimalárico; Antivirótico; Antitrombótico; Anticoagulante; Anti-hipertensivos; Anticorpo monoclonal	Cloroquina ou Hidroxicloroquina; Lopinavir/ritonavir; Rivaroxabana; Heparina de baixo peso molecular; Candesartana; Clazakizumabe; Anti-hipertensivos não bloqueadores da renina-angiotensina	Ainda não recrutando	16/04/2020	Instituto de Investigación Sanitaria de la Fundación Jiménez Díaz
11	NCT04350593	NCT04350593 / EUA	Antidiabético	Dapaglifozina	Ainda não recrutando	16/04/2020	Ain Shams University
12	NCT04351763	NCT04351763 / Polônia	Antiarritmico; Antianginosos e vasodilatadores	Amiodarona	Ainda não recrutando	16/04/2020	Cedars-Sinai Medical Center
13	NCT04351581	NCT04351581 / Dinamarca	Anti-hipertensivos	Continuação de inibidores da enzima de conversão da angiotensina (IECA) ou bloqueadores dos receptores da angiotensina II (BRA)	Recrutando	16/04/2020	Fundacion para la Formacion e Investigacion Sanitarias de la Region de Murcia
14	NCT04350580	NCT04350580 / França	Imunoterapia	Imunoglobulina humana	Ainda não recrutando	16/04/2020	Uni-Pharma Kleon Tsetis Pharmaceutical Laboratories S.A.
15	NCT04351152	NCT04351152 / EUA	Imunomodulador	Lenzilumab	Ainda não recrutando	16/04/2020	Scandinavian Critical Care Trials Group
16	NCT04350320	NCT04350320 / Espanha	Antigotosos	Colchicina	Ainda não recrutando	16/04/2020	University Hospital, Limoges
17	NCT04350931	NCT04350931 / Egito	Imunoterapia	Vacina BCG	Ainda não recrutando	16/04/2020	Karyopharm Therapeutics Inc

Apêndice 1: Protocolos de ensaios clínicos registrados em 17/04/2020 na base *ClinicalTrials.gov*.

Nº	Nº DE REGISTRO/PAÍS	CLASSE TERAPÊUTICA	INTERVENÇÃO (GRUPOS)	CONTROLE	STATUS	DATA DE REGISTRO	FINANCIAMENTO
18	NCT04350736	NCT04350736 / Reino Unido	Imunomodulador	TD-0903	Recrutando	16/04/2020	Fundación de investigación HM
19	NCT04351490	NCT04351490 / França	Suplemento de dieta	Zinco e vitamina D	Ainda não recrutando	16/04/2020	Andrew Dinardo; Radbound University Medical Center; M.D. Anderson Cancer Center; Harvard University
20	NCT04351295	NCT04351295 / Egito	Antiviral Favipiravir	Placebo	Ainda não recrutando	17/04/2020	Tanta University

Apêndice 2: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp) e registrados em 15/04/2020.[13]

DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
22/03/2020	Avaliação da segurança e eficácia clínica da hidroxicloroquina associada à azitromicina em pacientes com pneumonia causada por infecção pelo vírus SARS-COV-2. Aliança COVID-19 Brasil II: pacientes graves	Sociedade Benef. Israelita Bras. – Hospital Albert Einstein
23/03/2020	Estudo de fase IIB para avaliar eficácia e segurança do difosfato de cloroquina no tratamento de pacientes hospitalizados com síndrome respiratória grave no âmbito do novo Coronavírus (SARS-Cov-2): um ensaio clínico, duplo-cego, randomizado	Diretoria de Ensino e Pesquisa – DENPE
25/03/2020	Estudo aberto, controlado, de uso de hidroxicloroquina e azitromicina para prevenção de complicações em pacientes com infecção pelo novo coronavírus (COVID-19): um estudo randomizado e controlado	Associação Beneficente Síria
26/03/2020	Um estudo internacional randomizado de tratamentos adicionais para a COVID-19 em pacientes hospitalizados recebendo o padrão local de tratamento. Estudo *Solidarity*	Instituto Nacional De Infectologia Evandro Chagas – INI /FIOCRUZ
01/04/2020	Avaliação de protocolo de tratamento COVID-19 com associação de cloroquina/ hidroxicloroquina e azitromicina para pacientes com pneumonia	Hospital São José de Doenças Infecciosas – HSJ /Secretaria de Saúde Fortaleza
01/04/2020	Desenvolvimento de vacina para SARS-CoV-2 utilizando VLPs	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
03/04/2020	Aliança COVID-19 Brasil III: Casos Graves – Corticoide	Associação Beneficente Síria
03/04/2020	Estudo clínico fase I com células mesenquimais para o tratamento de COVID-19	Sociedade Benef. Israelita Bras. – Hospital Albert Einstein
03/04/2020	Protocolo de utilização de hidroxicloroquina associado a azitromicina para pacientes com infecção confirmada por SARS-CoV-2 e doença pulmonar (COVID-19)	Hospital Brigadeiro UGA V-SP
04/04/2020	Ensaio clínico randomizado para o tratamento de casos moderados a graves da doença causada pelo novo Coronavírus-2019 (COVID-19) com cloroquina e colchicina	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da USP – HCFMRP

MINISTÉRIO DA SAÚDE - SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA - COORDENAÇÃO DE EVIDÊNCIAS E INFORMAÇÕES ESTRATÉGICAS PARA GESTÃO EM SAÚDE
Esplanada dos Ministérios. Bloco G. Ed. Sede, Sobreloja | CEP: 70.058-900 - Brasília – DF | (61) 3315-8972

Apêndice 2: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp) e registrados em 15/04/2020.[13]

DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
04/04/2020	Ensaio clínico pragmático controlado randomizado multicêntrico da eficácia de dez dias de cloroquina no tratamento da pneumonia causada por SARS-CoV-2	CEPETI – Centro de Estudos e de Pesquisa em Terapia Intensiva
04/04/2020	Plasma convalescente como alternativa terapêutica para o tratamento de SARS-CoV-2	Sociedade Benef. Israelita Bras. – Hospital Albert Einstein
04/04/2020	Ensaio clínico utilizando N-acetilcisteína para o tratamento de síndrome respiratória aguda grave em pacientes com COVID-19	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
04/04/2020	Suspensão dos bloqueadores do receptor de angiotensina e inbidores da enzima conversora da angiotensina e desfechos adversos em pacientes hospitalizados com infecção por coronavírus (SARS-CoV-2) – *Brace Corona Trial*	Instituto D'or de Pesquisa e Ensino
04/04/2020	Estudo clínico randomizado, pragmático, aberto, avaliando Hidroxicloroquina para prevenção de hospitalização e complicações respiratórias em pacientes ambulatoriais com diagnóstico confirmado ou presuntivo de infecção pelo (COVID-19) – Coalizão COVID-19 Brasil V – pacientes não hospitalizados	Hospital Alemão Oswaldo Cruz
05/04/2020	Ensaio clínico randomizado, duplo-cego e controlado por placebo para avaliar eficácia e segurança da hidroxicloroquina e azitromicina *versus* placebo na negativação da carga viral de participantes com síndrome gripal causada pelo SARS-CoV-2 e que não apresentam indicação de hospitalização	Hospital Santa Paula (Sp)
08/04/2020	Efetividadede um protocolo de testagem baseado em RT-PCR e sorologia para SARS-CoV-2 sobre a preservação da força de trabalho em saúde, durante a pandemia COVID-19 no Brasil: ensaio clínico randomizado, de grupos paralelos	Empresa Brasileira de Servicos Hospitalares – EBSERH
08/04/2020	Estudo prospectivo, não randomizado, intervencional, consecutivo, da combinação de hidroxicloroquina e azitromicina em pacientes sintomáticos graves com a doença COVID-19	Hospital Guilherme Alvaro – Santos – SP
08/04/2020	Estudo clínico de conceito, aberto, monocêntrico, não randomizado, para avaliação da eficácia e segurança da administração oral de hidroxicloroquina em associação à azitromicina, no tratamento da doença respiratória aguda (COVID-19) causada pelo vírus SARS-CoV-2	Prevent Senior Private Operadora de Saude LTDA

Apêndice 2: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp) e registrados em 15/04/2020.[13]

DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
08/04/2020	Estudo de fase IIb para avaliar eficácia e segurança do difosfato de cloroquina no tratamento de pacientes com comorbidades, sem síndrome respiratória grave, no âmbito do novo coronavírus (SARS-CoV-2): um ensaio clínico, duplo-cego, randomizado, controlado com placebo	Diretoria de Ensino e Pesquisa – DENPE
11/04/2020	Uso de plasma de doador convalescente para tratar pacientes com infecção grave pelo SARS-CoV-2 (COVID-19)	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da USP – HCFMRP
14/04/2020	Efeitos da terapia com nitazoxanida em pacientes com pneumonia grave induzida por SARS-CoV-2	Universidade Federal do Rio De Janeiro – UFRJ
14/04/2020	Ensaio clínico de prova de conceito, multicêntrico, paralelo, randomizado e duplo-cego para avaliação da segurança e eficácia da nitazoxanida 600 mg em relação ao placebo no tratamento de participantes da pesquisa com COVID-19 hospitalizados em estado não crítico	Hospital Vera Cruz S. A.
14/04/2020	Novo esquema terapêutico para falência respiratória aguda associada a pneumonia em indivíduos infectados pelo SARS-CoV-2	Universidade Federal do Rio de Janeiro – UFRJ

Atualizações constantes sobre os ensaios clínicos aprovados pela CONEp, podem ser encontradas no endereço acessado pelo código abaixo: